

**Verhalten der
Östron-, Östradiol- und Progesteron-Konzentration
unter der Behandlung mit Gonadotropinen**

Michael Heinrich

1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549025_0053

AUS DER I. FRAUKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. J. Zander

VERHALTEN DER

ÖSTRON-, ÖSTRADIOL- UND PROGESTERON-KONZENTRATION

UNTER DER BEHANDLUNG MIT GONADOTROPINEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Michael H e i n r i c h

aus Aindling

München 1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Priv.Doiz. Dr.med. R. Goebel

Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. J. Zander

Dekan: Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.1978



- A. EINLEITUNG
- B. MATERIAL UND METHODEN
 - I. Untersuchungsgut
 - II. Methodik der Bestimmung von Östron, Östradiol-17 β und Progesteron im Serum
- C. ERGEBNISSE
 - I. Zuverlässigkeitskriterien
 - II. Normale Zyklen
 - III. Zyklen, in denen eine Behandlung mit Gonadotropinen durchgeführt wurde
 - 1. Patientinnen, die unter der HMG-Therapie den Zykluswerten entsprechende Östrogenkonzentrationen aufwiesen
 - 2. Patientinnen, die unter der HMG-Therapie gegenüber den Zykluswerten deutlich erhöhte Östrogenkonzentrationen aufwiesen, ohne daß Zeichen einer Überstimulierung auftraten.
 - 3. Patientinnen, die unter der HMG-Therapie gegenüber den Zykluswerten deutlich erhöhte Östrogenkonzentrationen aufwiesen und bei denen ein Überstimulierungssyndrom bestand.
- D. DISKUSSION
- E. ZUSAMMENFASSUNG
- F. LITERATUR

A. EINLEITUNG

Störungen des Ovulationsvorgangs gehören zu den wichtigsten Ursachen der weiblichen Sterilität. Anovulationen sind bei den Frauen, die sich wegen Kinderlosigkeit in ärztliche Behandlung begeben, zu 30 -40 % hypophysär bedingt. Durch die Entwicklung von ovulationsauslösenden Medikamenten konnten die therapeutischen Möglichkeiten bei der Behandlung der anovulatorischen Sterilität entscheidend verbessert werden. Heute stehen für die Therapie der anovulatorischen Sterilität drei verschiedene Substanzen zur Verfügung:

1. Synthetische Östrogenanaloge, z.B. Clomiphen, bei hypothalamisch-hypophysärer Dysfunktion, d.h. Frauen mit nachweisbarer endogener Östrogenproduktion und normalen oder niedrigen FSH-, LH- und Prolaktinkonzentrationen (Gruppe II nach WHO-Klassifikation 1976) (68)
2. Ergolinderivate, z.B. 2-Brom-alpha-ergokryptin, bei Frauen mit Hyperprolaktinämie ohne nachweisbarer raumfordernder Läsion im Bereich Hypothalamus-Hypophyse (Gruppe VI nach WHO-Klassifikation 1976) (4,17,38,46,50,59,60,72,74,75)
3. Gonadotropine, z.B. HMG (= humanes Menopausen-Gonodotropin) und HCG (= humanes Chorion-Gonodotropin), bei Frauen mit erniedrigten oder normalen Prolaktin- und Gonadotropinwerten, die nicht auf synthetische Östrogenanaloge, z.B. Clomiphen, ansprechen. Die Schwangerschaftsrate liegt höher als nach Clomiphenbehandlung. Allerdings ist auch die Zahl der Komplikationen größer; insbesondere werden nicht selten Polyovulationen mit Mehrlingsschwangerschaften

und Überstimulierungen beobachtet. (68,69)

Daher wird seit Einführung der Gonadotropin-Behandlung nach Kriterien gesucht, die eine zuverlässige Aussage über die Reaktion des Ovars auf die HMG/HCG-Injektion erlauben und die damit Komplikationen frühzeitig erkennen und verhindern helfen. Die Beobachtung der peripheren Östrogenwirkung an Hand des Cervikal-Indexes und der Vaginalcytologie sowie der Östrogenausscheidung im 24-Stunden-Urin sind die bis heute am meisten herangezogenen Überwachungsmethoden unter den Gonadotropinbehandlungen. Der Wert ihrer Aussage ist jedoch im Hinblick auf mögliche Polyovulationen oder Überstimulierungen nicht hinreichend zuverlässig.

Aufgabe dieser Arbeit war es, neben den erwähnten klinischen Parametern die Östron- und Östradiolkonzentrationen im Serum von Frauen, die mit Gonadotropin behandelt wurden, zu bestimmen. Vor allem sollte untersucht werden, ob durch die fraktionierte Bestimmung von freiem Östron und Östradiol bessere Hinweise auf mögliche Überreaktionen und Polyovulationen gefunden werden können. Darüberhinaus wurden zur Beurteilung der Lutealphase neben der Basaltemperatur die Serumprogesteronwerte herangezogen.

B. MATERIAL UND METHODEN

I. Untersuchungsgut

1. Frauen mit normalen Zyklen

Bei sechs Frauen, die klinisch gesund waren und regelmäßige bephasische Zyklen aufwiesen, wurde durch tägliche Messung von Östron, Östradiol-17 β und Progesteron der Verlauf der Konzentrationen dieser Steroide während des normalen Zyklus bestimmt.

2. Frauen, bei denen eine Behandlung mit Gonadotropinen durchgeführt wurde

7 Frauen mit anovulatorischen Zyklen (n= 12) wurden mit HMG/HCG behandelt. Alle Patientinnen hatten vorher ohne Erfolg Clomiphen und/oder Cyclofenil sowie in einem Fall 2-Brom-alpha-ergokryptin erhalten. Die Serum- bzw. die Uringonadotropine waren normal oder erniedrigt.

a. Durchführung der Gonadotropinbehandlung

Täglich wurden 1 - 9 Ampullen HMG à 75 IE FSH/LH injiziert. 5 - 20 Tage nach Therapiebeginn wurden zur Ovulationsauslösung 5.000 - 15.000 IE HCG verabfolgt.

b. Verlaufskontrollen unter der Gonadotropinbehandlung

Als Kriterien für die Reaktion der Ovarien auf die Gonadotropininjektionen wurden die Östron- und Östradiolkonzentrationen im Serum, die Zervixfaktoren und die Vaginalzytologie mit Eosinophilie- und Superfizialzellenindex verwendet. Zur Beurteilung der Corpus-Luteum-Phase wurden die Basaltemperaturkurven herangezogen; außerdem wurde die Progesteronkonzentration im Serum gemessen.

II. Methodik der Bestimmung von Östron, Östradiol-17 β und Progesteron im Serum (28,29,34,47,48,49)

1. Reagenzien

^3H -Östron(97 Ci/mmol), ^3H -Östradiol-17 β (91,3 Ci/mmol) und ^3H -Progesteron(103,7 Ci/mmol) von New England Nuclear Corporation, Boston, Mass., USA, wird chromatographisch über Sephadex LH-20 gereinigt. Dextran T 70 und Sephadex LH 20 sind Handelsprodukte der Firma Pharmacia Uppsala, Schweden; 2,5,-Diphenyloxazolyl(PPD) und 1,4,-bis-2-(4-methyl-5-phenyloxazolol)benzol(POPPOP) der Firma W.Zinsser, Frankfurt, Deutschland; Kohle (Norit A, 4-5) ist Handelsprodukt der Firma Serva, Heidelberg, Deutschland; Rinderserumalbumin der Behringwerke AG, Marburg, Deutschland; Bio-Solv (BBS-3) der Beckmann-Instruments-GmbH, München, Deutschland; Äther "zur Narkose" der Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt/M, Deutschland.

Es wird eine 1/15 M Phosphatpufferlösung mit einem pH von 7,2 verwendet, die 5 mM NaN_3 enthält. Alle wässrigen Lösungen werden mit "aqua pro injectione" von B.Braun, Melsungen, Deutschland, zubereitet. Die Dextran-Kohle-Lösung enthält 0,5 g Kohle, 0,05 g Dextran in 100 ml Phosphatpuffer gelöst und wird ständig bei 4 $^{\circ}$ C gerührt.

2. Szintillationslösung

100 g PPD und 1,25 g POPPOP werden in 1 l Toluol gelöst. Von dieser Lösung werden 42 ml zusammen mit 117 ml Bio-Solv zu 1 l Toluol gegeben und gemischt. Jedem Szintillationsgläschen werden 15 ml dieser Lösung zugesetzt.

3. Meßgerät

Als Szintillationszähler wird das Packard-Modell 2475 benutzt: Zählflasche für ^3H von 32%. Die Zählzeit wird so gewählt, daß die Standardabweichung unter 0,5% liegt.

4. ^3H -Östron-, ^3H -Östradiol-17 β - und ^3H -Progesteron-Standardlösungen

1 ml ^3H -Östron (97 Ci/mmol; 0,027 mg/ml) und 1 ml ^3H -Östradiol-17 β (91,3 Ci/mmol; 0,003 mg/ml) wird mit Benzol/Äthanol (9:1) ad 100 ml verdünnt und bei -20°C aufbewahrt. 1 ml dieser Verdünnungen (Östron = 9210101cpm; 27 ng, Östradiol = 10801970cpm; 30 ng) wird unter einem Stickstoffstrom eingedampft, der Rückstand mit 100 ml Phosphatpuffer aufgenommen, über Nacht stehengelassen und anschließend bis zur Verwendung bei 4°C aufbewahrt. Von dieser Gebrauchslösung werden 0,2 ml (= 54 pg Östron, etwa 18.000cpm; = 60 pg Östradiol, etwa 20.000cpm) in jeden Ansatz pipettiert. 0,25 ml ^3H -Progesteron (103,7 Ci/mmol, 0,00304 mg/ml) wird mit Äthanol ad 50 ml verdünnt und bei -20°C aufbewahrt. 8,5 ml dieser Standardlösung (1 ml = 15,2 mg; = 583185cpm) wird unter Stickstoffstrom eingedampft und der Rückstand mit Phosphatpuffer ad 100 ml aufgefüllt. Von dieser Gebrauchslösung werden 0,2 ml (= 260 pg; etwa 10.000 cpm) in jeden Ansatz pipettiert.

5. Antiserumlösungen

Anti-Östron-, Anti-Östradiol-17 β -C6-Konjugat-Antiserum wird jeweils mit Phosphatpuffer verdünnt (5+95). Davon ausgehend werden geometrische Verdünnungsreihen angesetzt und jeweils

die Antiseren so verdünnt, daß von 0,10 ml der Anti-Östron-C6-Antiserumlösung (0,08%) 50% einer eingesetzten Östronmenge (54 pg; etwa 18.000 cpm) und von 0,10 ml der Anti-Östradiol-17 β -C6-Antiserumlösung (0,075%) 50 % einer eingesetzten Östradiolmenge (60 pg; etwa 20.000 cpm) gebunden werden. Das Anti-11 α -OH-Progesteron-Hemisuccinat-BSA-Antiserum wird auf dieselbe Weise soweit verdünnt, daß von 0,10ml der Antiserumlösung (0,05%) 50% einer eingesetzten Progesteronmenge (260 pg; etwa 10.000 cpm) gebunden werden.

6. Aufarbeitung der Serumproben

Venenblut wird nach vollständiger Gerinnung zentrifugiert, das Serum dekantiert und bei -20° C bis zum Gebrauch aufbewahrt. Zur Östron- und Östradiolbestimmung werden 1 ml Serum, zur Progesteronbestimmung werden 0,2 ml Serum in 15-ml-Zentrifugengläser übergeführt und viermal mit insgesamt 20 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden im Vakuumtrockenschrank eingetrocknet. Für die Östron- und Östradiolbestimmung wird der Rückstand dreimal mit insgesamt 0,9 ml Methanol aufgenommen, in 1,5-ml-Plastikreaktionsgefäße übergeführt und im Stickstoffstrom eingedampft. Zur Progesteronbestimmung wird der Rückstand mit 2,0 ml Phosphatpuffer aufgenommen, 30 Minuten geschüttelt und davon ein Aliquot von 0,5 ml in 1,5-ml-Plastikreaktionsgefäße übergeführt.

7. Radioimmunologische Methode

In den Reaktionsgefäßen befinden sich die eingedampften Serumextrakte oder 0,05 bis 5,0 ng Östron oder 0,01 - 1,0 ng Östradiol oder 0,02 - 1,0 ng Progesteron in 0,05 - 0,1 ml Phosphat-

pufferlösung (Standardkurve) oder zur Leerwertbestimmung nur Phosphatpuffer. Dazu werden 1,0 mg Albumin in 0,1 ml, 0,2 ml des ^3H -Östron-(54 pg; etwa 18.000 cpm) bzw. 0,2 ml des ^3H -Östradiol-17 β -(60 pg; etwa 20.000 cpm) bzw. 0,2 ml des ^3H -Progesteron-Standards (260 pg; etwa 10.000 cpm) und 0,1 ml Antiserum der Anti-Östron- bzw. der Anti-Östradiol-17 β -Konjugat- bzw. der Anti-11 α -OH-Progesteron-Hemisuccinat-BSA-Antiserum-Verdünnung pipettiert. Anschließend werden die Gefäße eine Minute geschüttelt und je 30 Minuten bei Zimmertemperatur und bei 4°C stehengelassen. Um das freie Östron bzw. Östradiol bzw. Progesteron vom antikörpergebundenen Östron bzw. Östradiol bzw. Progesteron zu trennen, wird 0,1 ml einer Kohlesuspension jeder Probe zugefügt. (Das Endvolumen von 1,2 ml wird durch Zusatz von Phosphatpuffer erreicht) Darauf wird eine Minute geschüttelt und bei 4°C 15 Minuten lang inkubiert. Schließlich wird zwei Minuten zentrifugiert, 1,0 ml des Überstandes in die Szintillationsgläschen übergeführt und kräftig geschüttelt. Die Radioaktivität wird im Flüssigkeitsszintillator gemessen und die Östron- bzw. Östradiol- bzw. Progesteron-Konzentration an der linearisierten Eichkurve abgelesen.

C. ERGEBNISSE

I. Zuverlässigkeitskriterien der radioimmunologischen Östron-, Östradiol-17 β - und Progesteron-Bestimmung

1. Richtigkeit

Die Wiederfindung von Östron (200 - 1000 pg/ml Männer-
serum), Östradiol (100 - 500 pg/ml Männerserum) und Pro-
gesteron (1 - 5 ng/ml Männerserum) sind in der Tabelle 1
zusammengestellt.

Zusatz Östron,pg	Wiederfindung Östron, pg	s	V(%)	n
200	200	11,7	5,8	6
500	490	34,0	6,9	7
1000	980	98,5	10,0	3
Zusatz Östradiol,pg	Wiederfindung Östradiol,pg	s	V(%)	n
100	100	12,6	12,6	3
200	190	11,4	6,0	3
500	470	9,9	2,1	3
Zusatz Progesteron,ng	Wiederfindung Progesteron,ng	s	V(%)	n
1,0	0,96	0,01	1,5	3
2,0	1,90	0,09	4,7	3
5,0	4,51	0,24	5,4	3

Tabelle 1: Wiederfindung von nicht markiertem Östron,
Östradiol-17 β und Progesteron, 1,0 ml männlichem Serum
zugesetzt. (s = Standardabweichung, V(%) = Variations-
koeffizient, n = Anzahl der Bestimmungen)

2. Präzision

In der Tabelle 2 ist die Präzision der Östron-, Östradiol- und Progesteronbestimmung angegeben.

Östron	Östradiol-17ß	Progesteron
$\bar{x} = 350 \text{ pg/ml}$	$\bar{x} = 220 \text{ pg/ml}$	$\bar{x} = 1,61 \text{ ng/ml}$
$s = 18,2$	$s = 6,2$	$s = 0,07$
$V = 5,2 \%$	$V = 2,8 \%$	$V = 4,4 \%$
$n = 12$	$n = 12$	$n = 4$
a) Präzision in der Serie		
Östron	Östradiol-17ß	Progesteron
$\bar{x} = 640 \text{ pg/ml}$	$\bar{x} = 300 \text{ pg/ml}$	$\bar{x} = 2,24 \text{ ng/ml}$
$s = 40,8$	$s = 26,3$	$s = 0,12$
$V = 6,3 \%$	$V = 8,8 \%$	$V = 5,4 \%$
$n = 6$	$n = 10$	$n = 6$
b) Präzision von Tag zu Tag		

Tabelle 2 a und 2 b): Präzision in der Serie und von Tag zu Tag der direkten Östron-, Östradiol- und Progesteronbestimmung. (s = Standardabweichung, $V(\%)$ = Variationskoeffizient, n = Anzahl der Bestimmungen, $\bar{x}$ = arithmetisches Mittel der bestimmten Werte)

3. Empfindlichkeit

Die Empfindlichkeit der Methode wurde aus den Ergebnissen der Untersuchung von gestripptem Männerserum berechnet. Die Nachweisgrenze von Östron liegt bei etwa 80 pg/ml, die von Östradiol-17ß bei etwa 30 pg/ml und die von Progesteron bei etwa 100 pg/ml.

II. Normale Zyklen

1. Östronäquivalente

Die Abb. 1 zeigt den Verlauf der Östronkonzentration im Serum von Frauen mit normalen Zyklen. Von etwa 250 pg/ml am Anfang der Proliferationsphase steigen die Konzentrationen von Östron an und erreichen einen Tag vor dem LH-Gipfel, der als Tag 0 bezeichnet ist, einen Wert von 460 pg/ml; bis zum dritten postovulatorischen Tag fallen sie wieder ab und bilden in der Mitte der Corpus-luteum-Phase noch einmal ein mäßiges Plateau.

2. Östradiol

Wie aus der Abb. 2 zu ersehen ist, steigen die Werte für Östradiol im Serum von Frauen mit normalen Zyklen von 120 pg/ml ausgehend auf 330 pg/ml am Tag vor dem LH-Gipfel an. Nach einem etwa 50 %igem Abfall kommt es in der Mitte der Lutealphase noch einmal zu einer leichten Erhöhung der Werte, die sich prämenstruell wieder den Ausgangswerten nähern.

3. Progesteron

Die Progesteronkonzentrationen bei Frauen mit normalen Zyklen sind in Abb. 3 dargestellt. Bis einen Tag vor dem LH-Gipfel liegen die Progesteronkonzentrationen zwischen 0,5 und 1 ng/ml. Danach steigen sie bis auf 17,5 ng/ml am 5. postovulatorischen Tag an. Die Konzentrationen bleiben bis zum 8. Tag der Lutealphase weitgehend konstant und fallen danach wieder deutlich ab.

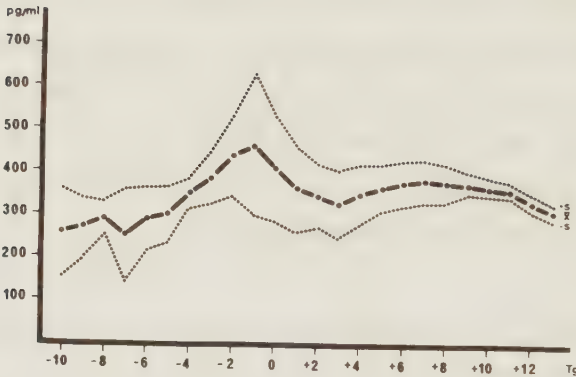


Abbildung 1: Konzentration der Östronäquivalente
im Plasma von 6 Frauen mit normalen Zyklen.
($\bar{x}$ = Mittelwert; $\pm s$ = einfache Standardabweichung)
Der Tag des LH-Gipfels ist als Tag 0 bezeichnet.

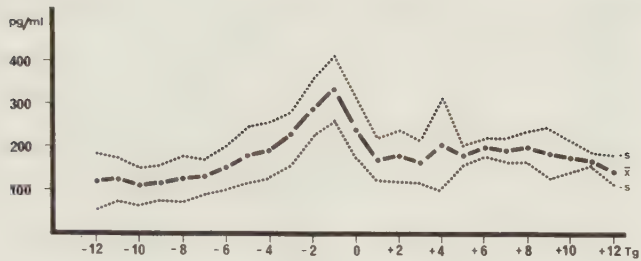


Abbildung 2: Konzentration von Östradiol-17 β im Serum von 6 Frauen mit normalen Zyklen.
($\bar{x}$ = Mittelwert; $\pm s$ = einfache Standardabweichung)
Der Tag des LH-Gipfels ist als Tag 0 bezeichnet.

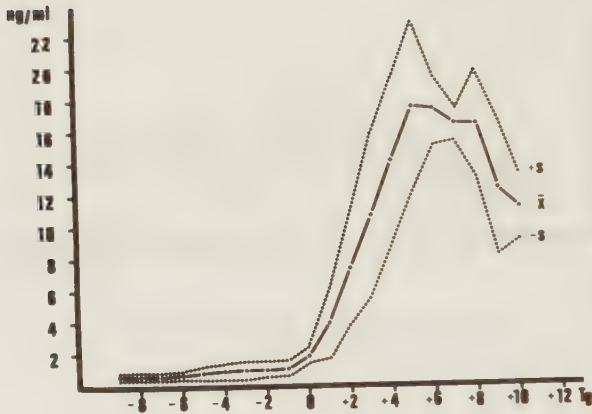


Abbildung 3: Konzentration von Progesteron im Serum von 6 Frauen mit normalen Zyklen.

($\bar{x}$ = Mittelwert; $\pm s$ = einfache Standardabweichung)

Der Tag des LH-Gipfels ist als Tag 0 bezeichnet.

III. Zyklen, in denen eine Behandlung mit Gonadotropinen durchgeführt wurde

In der Tabelle 3 sind die 7 Patientinnen, die mit Gonadotropinen behandelt wurden, nach Alter, menstrueller Störung, Gonadotropinkonzentrationen im Serum bzw. Urin vor Therapiebeginn, früherer Therapie und Erfolg der Gonadotropintherapie aufgegliedert.

Nach den Ergebnissen der Östrogenkonzentrationen wurden drei Patientinnengruppen gebildet:

1. Patientinnen, die unter der HMG-Therapie den Zykluswerten entsprechende Östrogenkonzentrationen aufwiesen

2. Patientinnen, die unter der HMG-Therapie gegenüber den Zykluswerten deutlich erhöhte Östrogenkonzentrationen aufwiesen, ohne daß Zeichen einer Überstimulierung auftraten.

3. Patientinnen, die unter der HMG-Therapie gegenüber den Zykluswerten deutlich erhöhte Östrogenkonzentrationen aufwiesen und bei denen ein Überstimulierungssyndrom bestand.

ad 1: Patientinnen, die unter der HMG-Therapie den Zykluswerten entsprechende Östrogenkonzentrationen aufwiesen

a.D.R.: Bei der 38-jährigen Patientin handelt es sich um eine 10-jährige Ehesterilität bei zum Teil extremer Oligomenorrhoe ohne Ovulationen. Mehrere Therapieversuche mit Clomiphen und Fertodur waren erfolglos. Die Plasmawerte der Gonadotropine lagen für LH bei 4,4 mIE/ml und für FSH bei 4,6 mIE/ml.

Im ersten Zyklus (Abb. 4) zeigten die Östrogene ein den im normalen Zyklus gemessenen Werten entsprechendes Verhalten.

Nr.	Pat.	Menarche (Alter)	Frühere Schwang.	Menstruelle Störung	Plasma FSH/LH (mIE/ml) bzw. Urin TGA(E/d)	Frühere Therapie	Unter Gonadotropintherapie Ovulationen Schwangerschaft
1	H.U. 23 J.	-	-	primäre Amenorrhoe	3,8/11,3	Clomiphen(-)	5 ja
2	L.M. 25 J.	13 J.	-	sekundäre Amenorrhoe (seit 4 J.)	2,0	Clomiphen(-) 2-Brom- α - ergokryptin(-)	1 ja
3	D.R. 38 J.	15 J.	-	Oligomenorrhoe Anovulation	4,6/4,4	Cyclofenil(-) Clomiphen	6 nein
4	B.F. 27 J.	14 J.	1 Abort	sekundäre Amenorrhoe (seit 5 J.)	2,5	Clomiphen (-)	2 ja
5	B.L. 38 J.	13 J.	-	Anovulation (seit 2 J.)	4,2	Clomiphen (-)	4 ja
6	N.W. 34 J.	14 J.	-	sekundäre Amenorrhoe (seit 16 J.)	9,7	Clomiphen (-)	5 nein (Schwangersch. auf 2-Brom- α - ergokryptin)
7	G.J. 30 J.	-	-	primäre Amenorrhoe	1,0/0,9	Clomiphen (-)	1 ja

Tabell. 3: Klinische Daten von 7 Patientinnen, die mit Gonadotropinen behandelt wurden

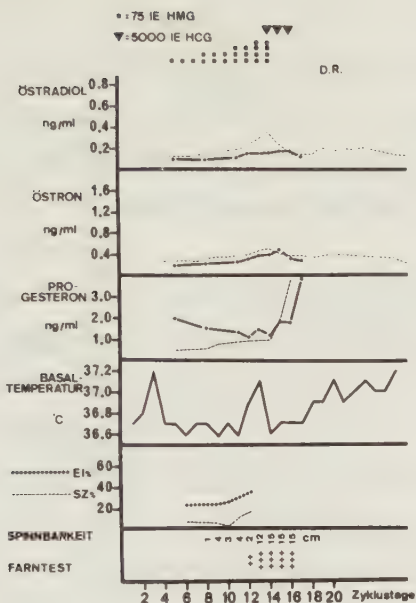


Abbildung 4: Fall 1, a (D.R.)

Östradiol-, Östron- und Progesteronkonzentration im Serum, Dosierung vom HMG und HCG und klinische Befunde (Basaltemperatur, Eosinophilieindex=EI, Superfizialzellenindex=SZ, Spinnbarkeit, Farnkrauttest) während der Sterilitätsbehandlung mit Gonadotropinen. Die gestrichelten Linien entsprechen den Östradiol-, Östron- und Progesteronkonzentrationen im normalen Zyklus ($\bar{x}$).

Nach einer 7-tägigen Latenzphase[†], in der sich die Östron- und Östradiolwerte im unteren Normbereich bewegten, stieg die Östronkonzentration in der akuten Phase[†], die 4 Tage dauerte, auf das 2 1/2 fache des Ausgangswertes an. Die Östradiolkonzentration erreichte ausgehend von 90 pg/ml einen Tag später als die Östronkonzentration ihr Maximum von 170 pg/ml.

Die Progesteronwerte fielen von einer über dem Normalwert liegenden Konzentration von 2 ng/ml bei Therapiebeginn bis zur HCG-Gabe um die Hälfte ab, stieg danach aber wieder deutlich an.

Die Basaltemperaturkurve zeigte eine deutliche Hyperthermie, Zervikalindex und Vaginalzytologie wiesen auf eine ausreichende periphere Östrogenwirkung hin.

b. Im zweiten Zyklus (Abb. 5) war bei gesteigerter HMG-Gabe ein ähnlicher Verlauf zu erkennen. Die bei Therapiebeginn über den normalen Zykluswerten liegenden Konzentrationen von Östron und Östradiol fielen während der Latenzphase (4 Tage) auf Normwerte ab. In der akuten Phase erhöhten sie sich um das Doppelte der kleinsten gemessenen Werte.

[†]Unter der Latenzphase verstehen wir den Zeitraum während der HMG-Injektionen, in dem die Östrogenwerte nur geringfügig ansteigen, und unter der akuten Phase den Zeitraum, in dem sich die Östrogenwerte deutlich bis zum Zeitpunkt der HCG-Gabe erhöhen.

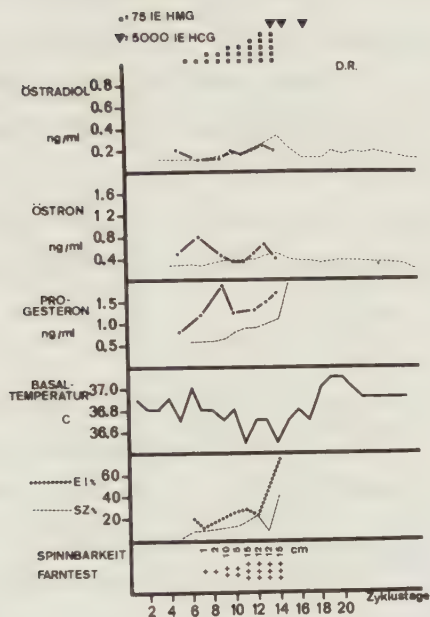


Abbildung 5: Fall 1, b (D.R.)

Östradiol-, Östron- und Progesteronkonzentration im Serum, Dosierung vom HMG und HCG und klinische Befunde (Basaltemperatur, Eosinophilieindex=EI, Superfizialzellenindex=SZ, Spinnbarkeit, Farnkrauttest) während der Sterilitätsbehandlung mit Gonadotropinen. Die gestrichelten Linien entsprechen den Östradiol-, Östron- und Progesteronkonzentrationen im normalen Zyklus ($\bar{x}$).

Auch hier lagen die Progesteronwerte in der präovulatorischen Phase über den im normalen Zyklus gemessenen Werten. Das zytologische Schleimhautbild, die ausreichende Spinnbarkeit und der positive Farnkrauttest am ersten Tag der HCG-Gabe ließen auf eine ausreichende Follikelreifung schließen.

In beiden Fällen konnte eine Ovulation ausgelöst werden, aber es kam zu keiner Schwangerschaft. Zeichen einer Überstimulierung traten nicht auf.

c. B.F.: Bei der 27-jährigen Patientin trat im Anschluß an eine dreijährige Einnahme von Ovulationshemmern eine Postpill-Amenorrhoe auf. Laparoskopisch ergaben sich keine pathologischen Befunde, abgesehen von einem hypoplastischen Uterus mit sehr kleinen Ovarien. Nach Clomiphenbehandlung über mehrere Zyklen trat eine Schwangerschaft ein, es kam jedoch zu einem Abort. Danach konnten auch auf maximale Clomiphendosierung hin keine Ovulationen ausgelöst werden. Die TGA lag vor Beginn der Gonadotropinbehandlung bei 2,5E/d. Nach insgesamt 8 Ampullen HMG wurden am 13. und 14. Zyklustag die insgesamt 15.000 IE HCG verabreicht (Abb. 6). Während der Latenzphase (7 Tage) blieben die Östron- und Östradiolwerte im Normbereich und stiegen dann während der nächsten 4 Tage etwa auf das 4-fache der Ausgangswerte an. In den ersten drei Tagen nach der HCG-Gabe fielen die Werte etwas ab und erreichten danach noch einen zweiten Gipfel. Die Progesteronkonzentration stieg 7 Tage nach der HCG-Gabe auf fast 8 ng/ml an, gleichzeitig dazu erhöhte sich die Basaltemperatur.

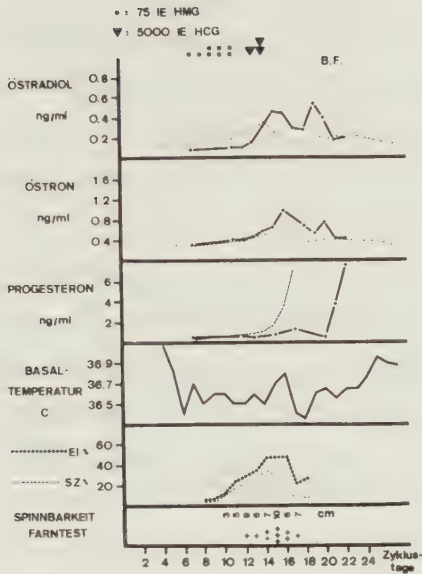


Abbildung 6: Fall 1,c (B.F.)

Östradiol-, Östron- und Progesteronkonzentration im Serum, Dosierung von HMG und HCG und klinische Befunde (Basaltemperatur, Eosinophilieindex=EI, Superfizialzellenindex=SZ, Spinnbarkeit, Farnkrauttest) während der Sterilitätsbehandlung mit Gonadotropinen. Die gestrichelten Linien entsprechen den Östradiol-, Östron- und Progesteronkonzentrationen im normalen Zyklus ($\bar{x}$).

Der Eosinophilieindex blieb nach der Ovulationsauslösung noch 2 Tage auf dem erreichten Wert und fiel dann ab. Dagegen fiel der Superfizialzellenindex schon am Tag nach der HCG-Gabe ab. Spinnbarkeit und Farnkrauttest hatten einen Tag nach der letzten HCG-Injektion ihr Optimum erreicht. Überstimulierungssymptome waren bei der Patientin nicht zu erkennen.

d. N.M.: In den ersten 4 Jahren nach der Menarche zeigte die 34-jährige Patientin regelrechte Blutungen; danach stellte sich eine Amenorrhoe mit gleichmäßig monophasischen Basaltemperaturkurven ein. Bei der Laparoskopie war der innere genitale Befund normal. Lediglich der Uterus war etwas hypoplastisch. Die TGA lag mit 9,7 E/d im Normbereich. Nach erfolglosen Therapieversuchen mit Clomiphen wurde eine Gonadotropinbehandlung notwendig.

In den ersten 5 Tagen (Abb. 7) der Behandlung stiegen die Östron- und Östradiolwerte, die bei Therapiebeginn im unteren Normbereich lagen, leicht an, erreichten dann innerhalb der nächsten 4 Tage bis zur HCG-Gabe das 4-fache der Ausgangswerte und kehrten in den 3 darauffolgenden Tagen wieder auf die Höhe der Ausgangskonzentrationen zurück.

Da wegen zu geringer Serummengen die Progesteronkonzentrationen nicht bestimmt werden konnten, gab nur die Hyperthermie in der Basaltemperaturkurve einen Hinweis auf eine erfolgte Ovulation.

Eosinophilieindex und Superfizialzellenindex erreichten 4 Tage nach dem Östrogenmaximum ihren höchsten Wert, während die Zervixfaktoren 2 Tage früher ihr Optimum hatten.

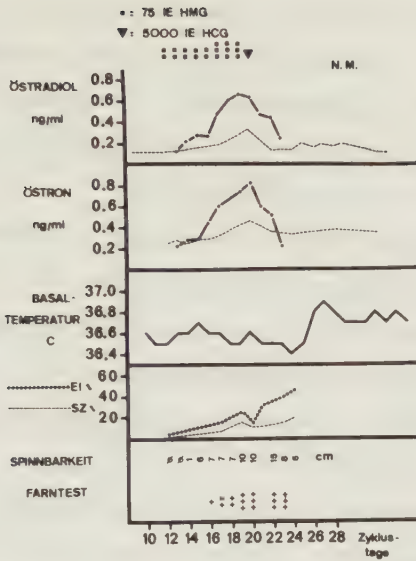


Abbildung 7: Fall 1,d (N.M.)

Östradiol- und Östronkonzentration im Serum, Dosierung von HMG und HCG und klinische Befunde (Basaltemperatur, Eosinophilieindex=EI, Superfizialzellenindex=SZ, Spinnbarkeit, Farnkrauttest) während der Sterilitätsbehandlung mit Gonadotropinen. Die gestrichelten Linien entsprechen den Östradiol- und Östronkonzentrationen im normalen Zyklus ($\bar{x}$).

Die Patientin wurde nicht schwanger und sie zeigte keine Zeichen einer Überstimulierung. Später wurde eine Galaktorrhoe, die wohl schon vorher bestanden hatte, bemerkt. Die Prolaktinkonzentrationen waren erhöht, eine Schwangerschaft erfolgte unter der Suppressionsbehandlung mit 7-Brom-alpha-ergokryptin. (62)

e. G.J.: Die 30-jährige Patientin hatte eine primäre Amenorrhoe. Die FSH-bzw. LH-Werte im Serum lagen bei 1,0 bzw. 0,9 mIE/ml. Laparoskopisch waren keine pathologischen Befunde zu erheben. Auch der genitale Tastbefund war normal. Nach einer erfolglosen Clomiphentherapie wurde die Patientin mit HMG/HCG behandelt.

Die Östradiolkonzentration (Abb. 8) lag bei Therapiebeginn unterhalb des Normbereichs, stieg aber im Laufe der Behandlung um das 6-fache an und erreichte damit einen der Norm entsprechenden Wert. Die Östron- und Progesteron-Konzentrationen lagen im Normbereich. Die Basaltemperaturkurve verlief biphasisch, die Spinnbarkeit und das Arborisationsphänomen verhielten sich dem Östrogenverlauf entsprechend. Nach erfolgter Ovulation wurde die Patientin schwanger und wurde inzwischen von einem gesunden Kind entbunden.

ad 2: Patientinnen, die unter der HMG-Therapie gegenüber den Zykluswerten deutlich erhöhte Östrogenkonzentrationen aufwiesen, ohne daß Zeichen einer Überstimulierung auftraten.

a.L.M.: Bei der 25-jährigen Patientin bestand seit 4 Jahren eine hypogonadotrope sekundäre Amenorrhoe. Die TGA betrug 2,0 E/d. Mehrere Therapieversuche mit Clomiphen waren erfolglos. Wegen erhöhter Prolaktinspiegel im Serum wurde ein

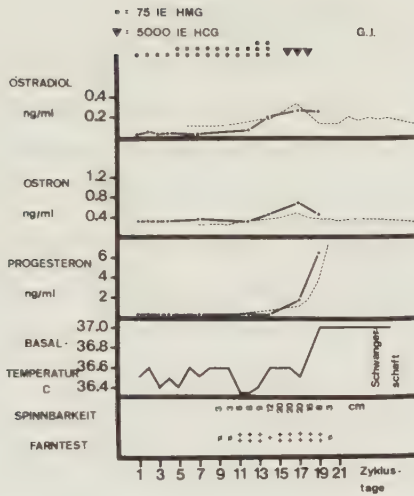


Abbildung 8: Fall 1,e (G.J.)

Östradiol-, Östron- und Progesteronkonzentration im Serum, Dosierung von HMG und HCG und klinische Befunde (Basaltemperatur, Spinnbarkeit und Farnkrauttest) während der Sterilitätsbehandlung mit Gonadotropinen. Die gestrichelten Linien entsprechen den Östradiol-, Östron- und Progesteronkonzentrationen im normalen Zyklus (x).

Versuch mit 2-Brom-alpha-Ergokryptin unternommen. Da die Patientin dies während der Einnahme von über drei Wochen wegen erheblicher Kreislaufstörungen nicht vertrug, war sie nicht mehr bereit, dieses Medikament einzunehmen. Während der darauffolgenden Gonadotropinbehandlung (Abb.9) wurde Blut nur in den letzten präovulatorischen Tagen abgenommen. Während der ersten 12 Tage nach Therapiebeginn kam es vermutlich zu keiner wesentlichen Steigerung der Östradiolkonzentration, die am 12. Tag nach 20 Ampullen HMG mit 70 pg/ml weit unter dem Zyklusniveau lag. In den darauffolgenden Tagen kam es nach insgesamt 71 Ampullen HMG zu einer deutlichen Erhöhung, die das 12-fache des kleinsten gemessenen Wertes betrug (von 70 pg/ml auf 860pg/ml). Die Basaltemperatur wies eine Hyperthermie auf. Die Zervixfaktoren und die Vaginalzytologie deuteten zum Zeitpunkt der HCG-Gabe auf eine optimale Hormonwirkung in der Peripherie hin. Die Patientin konzipierte während dieses ersten Behandlungszyklus und wurde inzwischen von einem gesunden Kind entbunden.

b. B.L.: Bei der 38-jährigen Patientin mit anovulatorischen Zyklen seit 2 Jahren kam es unter der Behandlung mit insgesamt 67 Ampullen HMG (Abb. 10) zu einem Östradiolanstieg um das 10-fache gegenüber den Ausgangswerten (von 120 pg/ml auf 1140 pg/ml), Östron stieg um das 5-6-fache an (von 290 pg/ml auf 1640 pg/ml). In den ersten 7 Tagen lagen die Östrogenwerte etwa in Höhe der im Zyklus gemessenen Werte, der Anstieg vollzog sich zwischen dem 8. und 15. Tag. Die Proge-

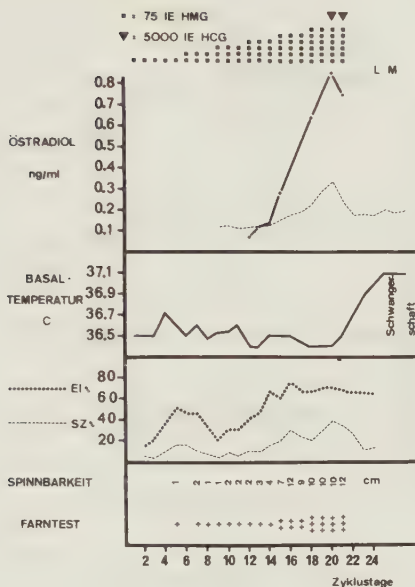


Abbildung 9: Fall 2,a (L.M.)

Östradiolkonzentration im Serum,
Dosierung von HMG und HCG und
klinische Befunde (Basaltempera-
tur, Eosinophilieindex=EI, Super-
fizialzellenindex=SZ, Spinnbar-
keit, Farnkrauttest) während der
Sterilitätsbehandlung mit Gonado-
tropinen. Die gestrichelte Linie
entspricht der Östradiolkonzen-
tration im normalen Zyklus ($\bar{x}$).

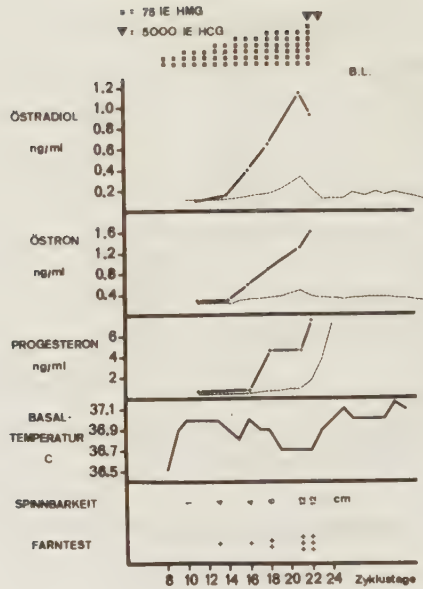


Abbildung 10: Fall 2, b (B.L.)

Östradiol-, Östron- und Progesteronkonzentration im Serum, Dosierung von HMG und HCG und klinische Befunde (Basaltemperatur, Spinnbarkeit, Farnkrauttest) während der Sterilitätsbehandlung mit Gonadotropinen. Die gestrichelten Linien entsprechen den Östradiol-, Östron und Progesteronkonzentrationen im normalen Zyklus ($\bar{x}$).

steronkonzentration stieg schon präovulatorisch auf über 4 ng/ml an, erfuhr aber nach der HCG-Gabe noch eine deutliche Steigerung.

Eine Schwangerschaft trat nicht ein, Zeichen einer Überstimulierung waren nicht zu beobachten.

c. Im darauffolgenden Zyklus (Abb. 11) stieg während der Applikation von 68 Ampullen HMG die Östradiolkonzentration etwa um das 5-fache (von 170 pg/ml auf 810 pg/ml) und die Östronkonzentration um das 6-fache (von 200 pg/ml auf 1220 pg/ml) an. Nach der HCG-Gabe fielen die Östrogenkonzentrationen ab. Diese Abnahme betrug für Östradiol 50 %, war für Östron jedoch nicht so ausgeprägt.

Die Progesteronkonzentrationen stiegen nach der HCG-Gabe parallel mit den Östron- und Östradiolwerten bis auf 33,5 ng/ml an, nahmen danach um 2/3 ab und zeigten darauf wieder eine ansteigende Tendenz.

Die Patientin wurde in diesem Zyklus schwanger. Sie fühlte sich in der Frühgravidität wohl. In der 14. Woche kam es zu einem Abort.

d. H.U.: Die 23-jährige Patientin hatte eine primäre Amenorrhoe. Die Chromosomenanalyse ergab einen normalen weiblichen Genotypus, ein zentrales organisches Geschehen konnte ausgeschlossen werden; die Laparoskopie ließ neben einem kleinen gestreckten Uterus zarte lange Tuben erkennen, die beiden etwa pflaumengroßen Ovarien zeigten keine Besonderheiten. LH- und FSH - Werte im Serum lagen bei 3,8 bzw. 11,3 mIE/ml.

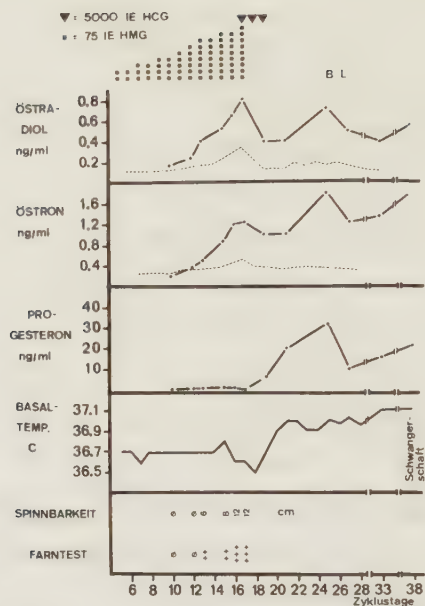


Abbildung 11: Fall 2,c (B.L.)

Östradiol-, Östron- und Progesteronkonzentration im Serum, Dosierung von HMG und HCG und klinische Befunde (Basaltemperatur, Spinnbarkeit, Farnkrauttest) während der Sterilitätsbehandlung mit Gonadotropinen. Die gestrichelten Linien entsprechen den Östradiol-, Östron- und Progesteronkonzentrationen im normalen Zyklus ($\bar{x}$).

Nachdem mit Clomiphen keine Ovulationen ausgelöst werden konnten, wurden mehrere Gonadotropinbehandlungen durchgeführt. Hier soll über die letzte von insgesamt 6 durchgeführten Behandlungen berichtet werden.

Da es schon in 2 der vorausgegangenen Behandlungen (siehe 3b und 3c) zu Überstimulierungssymptomen gekommen war, wurde diese Gonadotropinbehandlung stationär durchgeführt. Während in den ersten 10 Tagen (Abb. 12) die Östron- und Östradiolwerte von einem niedrigen Ausgangswert ($\bar{O}_2 = 40 \text{ pg/ml}$, $\bar{O}_1 = 240 \text{ pg/ml}$) nur mäßig anstiegen, vollzog sich in den nächsten 4 Tagen bis zur letzten HCG-Gabe ein Anstieg auf Konzentrationen, die für Östradiol das 44-fache des Ausgangswertes (von 40 pg/ml auf 1750 pg/ml) und für Östron das 10-fache des Ausgangswertes (von 250 pg auf 2430 pg) betrugten. Nach der HCG-Injektion fielen die Östrogenkonzentrationen ab (hier um ca. 50 %) und in der Lutealphase stiegen die Werte wieder an.

Die Progesteronkonzentration stieg postovulatorisch bis auf $22,9 \text{ ng/ml}$ an, fiel innerhalb von 2 Tagen auf $5,1 \text{ ng/ml}$ ab und erhöhte sich danach wieder etwas. Mit dem Anstieg von Progesteron stellte sich auch eine Hyperthermie in der Basaltemperaturkurve ein.

Der Eosinophilie- und der Superfizialzellenindex stiegen gleichzeitig mit den Östrogenwerten an, erreichten ihren Gipfel aber 1 Tag früher. Die Patientin wurde schwanger. Zeichen einer Überstimulierung traten nicht auf. Inzwischen wurde die Patientin am errechneten Termin von einem gesunden Kind entbunden.

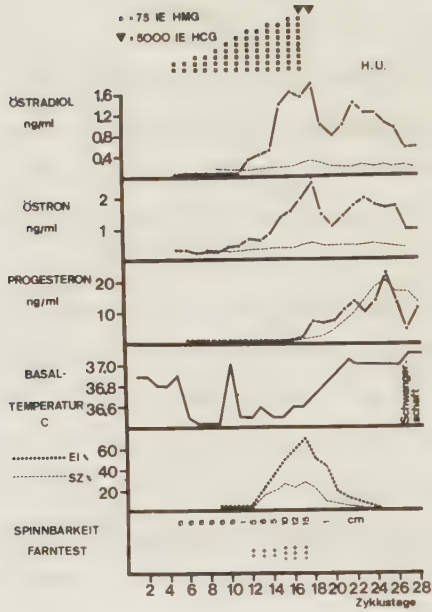


Abbildung 12: Fall 2,d (H.U.)

Östradiol-, Östron- und Progesteronkonzentration im Serum, Dosierung von HMG und HCG und klinische Befunde (Basaltemperatur, Eosinophilieindex=EI, Superfizialzellenindex=SZ, Spinnbarkeit, Farnkrauttest) während der Sterilitätsbehandlung mit Gonadotropinen. Die gestrichelten Linien entsprechen den Östradiol-, Östron- und Progesteronkonzentrationen im normalen Zyklus ($\bar{x}$).

ad 3: Patientinnen, die unter der HMG-Therapie gegenüber den Zykluswerten deutlich erhöhte Östrogenkonzentrationen aufwiesen und bei denen ein Überstimulierungssyndrom bestand.

a. B.F.: Der erste mit Gonadotropinen behandelte Zyklus wurde schon unter 1,b beschrieben. Im nachfolgenden Zyklus wurde eine höhere Gonadotropin-Dosis (33 Ampullen HMG) appliziert (Abb. 13). 3 Tage nach Therapiebeginn kam es innerhalb von 4 Tagen zu einer Erhöhung der Östradiolkonzentration um das 7-8-fache des Ausgangswertes (von 90 pg/ml auf 670 pg/ml). Die Östronwerte stiegen um das 3 - 4-fache an (von 310 pg/ml auf 1180 pg/ml). Es wurde nicht bis zur HCG-Gabe Blut abgenommen, so daß über den weiteren Verlauf der Östrogenwerte keine präzise Aussage gemacht werden kann. Es ist jedoch aller Wahrscheinlichkeit nach noch zu einem beträchtlichen Anstieg gekommen. Die periphere Östrogenwirkung war voll ausgeprägt.

Die Patientin wurde schwanger, sie mußte am 5. Tag nach der HCG-Gabe stationär aufgenommen werden, da ein Überstimulierungssyndrom der Ovarien mit etwa pampelmusengroßen cystischen Ovarialtumoren (Abb. 14) festgestellt wurde. Weiterhin bestand ein Ascites, der am 18. Tag nach Eintritt der Schwangerschaft abpunktiert werden mußte. Die konservative Behandlung wurde mit Albumin und Elektrolytinfusionen sowie Diuretica-Gaben fortgeführt. Im Verlauf der weiteren Gravidität stellte sich heraus, daß eine Vierlingsschwangerschaft vorlag. In der 22. Woche kam es zu Schmierblutungen und nach Kontraktionen zum vorzeitigen Blasensprung. Die Fäden der früher vor-

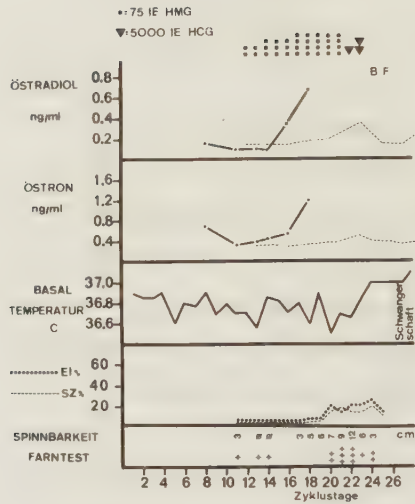


Abbildung 13: Fall 3,a (B.F.)

Östradiol- und Östronkonzentration im Serum, Dosierung von HMG und HCG, und klinische Befunde (Basaltemperatur, Eosinophilieindex=EI, Superficialzellenindex=SZ, Spinnbarkeit, Farnkrauttest) während der Sterilitätsbehandlung mit Gonadotropinen. Die gestrichelten Linien entsprechen den Östradiol- und Östronkonzentrationen im normalen Zyklus ($\bar{x}$).

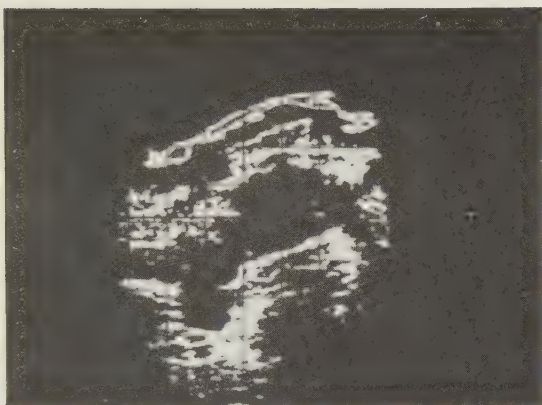


Abbildung 14: Fall 3,a (B.F.)

Auf dem Ultraschallbild sind die durch
Überstimulierung mit Gonadotropinen
entstandenen zystischen Ovarialtumoren
zu erkennen.

genommenen Cerclage schnitten durch und mußten entfernt werden. Die 4 Feten wurden ausgestoßen. In diesem Fall bestand ein bedrohliches Krankheitsbild bei der Mutter mit erheblichen krampfartigen Schmerzen im Abdomen, starker Atemnot und Übelkeit.

b. H.U.: Ein Zyklus der Patientin wurde schon unter 2,c erörtert. Die vorliegende Gonadotropinbehandlung (Abb. 15) war die 4., die bei der Patientin durchgeführt wurde. Die Östradiolwerte lagen zu Beginn der Therapie über den im normalen Zyklus gemessenen Konzentrationen, die Östronwerte hielten sich etwa im Zyklusniveau. Vom 8. bis zum 11. Tag (Tag der HCG-Gabe) stiegen die Östrogenwerte deutlich an. Die Östradiol-Konzentration erreichte 820 pg/ml und erhöhte sich damit um etwa das 4-fache der Ausgangskonzentration (200 pg/ml), die Konzentration von Östron stieg auf 1740 pg/ml an und war damit 7 mal höher als die Ausgangskonzentration (250 pg/ml). Nach der HCG-Gabe fiel der Östronwert steil ab, die Östradiolkonzentration blieb jedoch in der erreichten Höhe.

Postovulatorisch stieg die Progesteronkonzentration auf 10,6 ng/ml an.

Die cytologischen Indices erreichten ihre Maxima gemeinsam mit den Östrogenkonzentrationen und fielen dann mit der beginnenden Progesteronwirkung wieder ab.

Nach einem Verkehrsunfall 4 Tage nach der letzten HCG-Gabe verspürte die Patientin leichte Unterbauchschmerzen. Klinisch war rechtsseitig eine Ovarialzyste zu tasten. Nach Bettruhe kam es sehr rasch zum Rückgang der Beschwerden. Es trat keine Schwangerschaft ein.

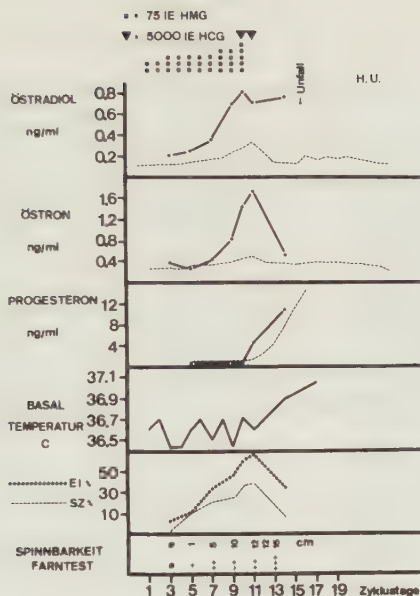


Abbildung 15: Fall 3, b (H.U.)

Östradiol-, Östron und Progesteronkonzentration im Serum, Dosierung von HMG und HCG und klinische Befunde (Basaltemperatur, Eosinophilieindex=EI, Superfizialzellenindex=SZ, Spinnbarkeit, Farnkrauttest) während der Sterilitätsbehandlung mit Gonadotropinen. Die gestrichelten Linien entsprechen den Östradiol-, Östron- und Progesteronkonzentrationen im normalen Zyklus ($\bar{x}$).

c. Die 5. Gonadotropinbehandlung bei derselben Patientin wurde bei Östrogenwerten begonnen, die unter den Normalwerten lagen. (Abb. 16) In den ersten 10 Tagen der Therapie war eine geringe Steigerung der Östrogenkonzentrationen zu beobachten. In den nächsten 5 Tagen kam es zu einem deutlichen Anstieg: Östradiol erhöhte sich um das insgesamt 15-fache von 60 pg/ml auf 930 pg/ml und Östron um das insgesamt 11-fache von 150 pg/ml auf 1710 pg/ml.

Zum Zeitpunkt der HCG-Gabe wiesen der Superfizialzellenindex und der Eosinophilieindex auf eine gute Östrogenwirkung hin; mit der Erhöhung der Progesteronkonzentrationen fielen diese beiden Parameter wieder ab.

Es trat eine schwere Überstimulierung auf, die in der zweiten Zyklushälfte eine stationäre Aufnahme notwendig machte. Die Östron-, Östradiol- und Progesteronkonzentrationen hatten zum Zeitpunkt der Aufnahme fast das Ausgangsniveau erreicht. Die Patientin entwickelte vorwiegend rechtsseitig Ovarialzysten mit einer Ausdehnung von 10 x 9 cm und linksseitig von 6 x 6 cm. Außerdem entwickelte sich ein Meigs-Syndrom, d.h. ein Hydrothorax (Abb. 17 a und 17 b). Nach konservativer Behandlung bildeten sich die Symptome rasch zurück. Eine Schwangerschaft trat nicht ein.

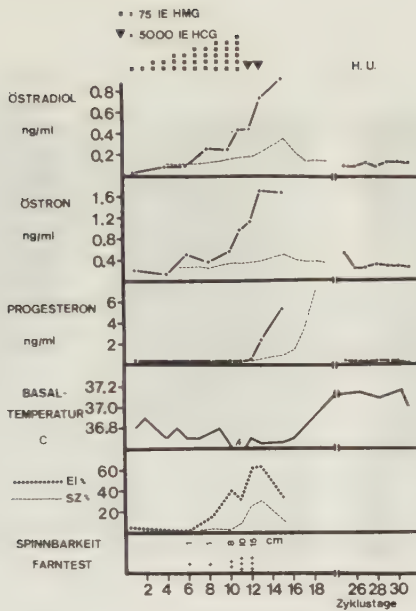
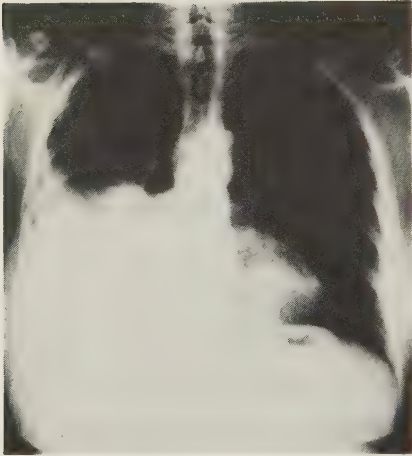


Abbildung 16: Fall 3,c (H.U.)

Östradiol-, Östron- und Progesteronkonzentration im Serum, Dosierung von HMG und HCG und klinische Befunde (Basaltemperatur, Eosinophilieindex = EI, Superfizialzellenindex = SZ, Spinnbarkeit, Farnkrauttest) während der Sterilitätsbehandlung mit Gonadotropinen. Die gestrichelten Linien entsprechen den Östradiol-, Östron- und Progesteronkonzentrationen im normalen Zyklus ($\bar{x}$).



17 a



17 b

Abbildung 17 a + b: Fall 3, c (H.U.):

Bei der Patientin entwickelte sich nach der Gonadotropinbehandlung rechtsseitig ein Hydrothorax (Meigs-Syndrom; Abb. 17 a), der sich nach konservativer Behandlung zurückbildete (Abb. 17 b).

DISKUSSION

Schon seit nahezu 20 Jahren (23) ist bekannt, daß bei Frauen mit hypo- oder normogonadotropen Amenorrhoeen durch eine Behandlung mit Gonadotropinen eine Ovarstimulierung und eine Ovulationsauslösung möglich ist.

Studien über Ergebnisse nach Gonadotropinbehandlungen berichten von einer Ovulationsrate zwischen 80 und 90 % bezogen auf die behandelten Zyklen (8,15,51,67,70). Bei 30 - 50 % der mit HMG/HCG behandelten Patientinnen tritt eine Schwangerschaft ein (8,15,25,51,67,70,71). Die hohe "Erfolgs"-Quote darf nicht darüber hinwegtäuschen, daß die durch Gonadotropinbehandlung eingetretenen Schwangerschaften in 20 - 30 % als Abort enden und in etwa 30 % eine Mehrlingsschwangerschaft bedeuten (8,15,25,51,67,70,71). Darüber hinaus treten in einer Häufigkeit von 10 - 40 % (70) Überstimulierungen der Ovarien mit polyzystischen Vergrößerungen auf. In etwa 1 % aller Fälle gehen diese schweren Überreaktionen mit Exsudat im Abdomen und im Pleura-raum (Meigs-Syndrom) einher (15,51,67,71).

Das Risiko der Gonadotropinbehandlung für Mutter und Kind ist somit beträchtlich: einmal die vitale Bedrohung der Frau durch mögliche Überstimulierungen (siehe Fälle 3,a und 3,c) und zum anderen die hohe Rate von Mehrlingsschwangerschaften mit oft tragischem Ausgang (z.B. geschädigte Kinder durch Frühgeburtslichkeit, seelische Belastung der Frau bei Verlust von z.B. Vierlingen; siehe Fall 3,a).

Daher werden starke Anstrengungen unternommen, andere Substanzen mit der gleichen Wirkung, aber kleinerem Behandlungsrisiko zu finden (6,41,54,56). Da jedoch bis heute die Gonadotropine die wirkungsvollste Therapie bei der clomiphenresistenten und nicht hyperprolaktinämischen anovulatorischen Sterilität darstellen, sollten bei der Behandlung mit diesen Substanzen zuverlässige Überwachungsmethoden eingesetzt werden.

Warum den bisherigen Bemühungen, bessere Kontrollmöglichkeiten zu finden, kein Erfolg beschieden war, dürfte u.a. damit zusammenhängen, daß z.B. die Ursache für die Entstehung eines Überstimulierungssyndroms nicht bekannt ist. Versuche, dennoch einen Hinweis auf mögliche Komplikationen zu finden, basieren auf der Annahme, daß die endokrinologische Tätigkeit des Ovars, insbesondere die Östrogensekretion, eine Rolle bei der Entstehung von Überreaktionen nach Gonadotropinbehandlungen spielt (40).

Daher wird zur Beurteilung der Ovarreaktion auf die HMG/HCG-Gabe das Verhalten der Östrogene herangezogen, das zum einen an der Veränderung der peripheren Östrogenwirkung (z.B. Vaginalepithel und Cervixfaktoren), zum anderen an der Höhe der Ausscheidung der Östrogene im 24-Stunden-Harn oder der Konzentration im Serum erkennbar ist.

Alle Untersuchungen bestätigen (5,21,26,35,55,58,64,66), daß cytologische Parameter (z.B. Eosinophilieindex und Superficialzellenindex) als Zeichen der Reaktion auf die Gonadotro-

pinbehandlung und als Hinweis auf den Zeitpunkt der HCG-Gabe einen geringeren Aussagewert haben als die - noch dazu praktikableren - cervikalen Indices wie Spinnbarkeit, Farnkrauttest, Schleimmenge und Öffnung des Muttermundes. Hinweise darauf, ob Überreaktionen dann tatsächlich eintreten oder nicht, sind jedoch auch aus der Reaktion der Cervixfaktoren nicht zu erhalten. Die zervikalen Faktoren sind bekanntlich lediglich dazu geeignet, den richtigen Zeitpunkt der HCG-Gabe zu bestimmen. Bei den Fällen, in denen bei uns während der Gonadotropinbehandlung Überstimulierungen auftraten, waren diese Überreaktionen anhand der Kriterien der peripheren Östrogenwirkung nicht zu erkennen; in einem Fall von schwerer Überstimulierung (3,a) war gegenüber allen anderen Behandlungszyklen der geringste Aufbau des Vaginalepithels zu beobachten. Auch Boquoi (7) beobachtete bei Frauen mit Überstimulierungen eine auffallende Diskrepanz zwischen vaginalzytologischem Bild und Östrogenausscheidung. Für das nicht konkordante Verhalten des Vaginalepithels dürften vom normalen Zyklus abweichende Steroidproduktionen verantwortlich sein.

Als geeignet für die Überwachung der Gonadotropinbehandlung wird von verschiedenen Autoren die Messung der Gesamtöstrogene im 24-Stunden-Urin angesehen (7,11,14,15,16,19,20,25,35,40,56,58,64,70). Als Grund dafür wird genannt, daß die Höhe der Östrogenmenge im Urin ein objektiveres Kriterium darstelle, als die oben genannten Parameter, da sie genauere Rückschlüsse auf die Östrogenproduktion des Ovars erlaube als

die Zeichen der peripheren Östrogenwirkung. Einige Untersucher (16,40,58) konnten durch die Bestimmung der Östrogene im 24-Stunden-Urin erreichen, daß die Überstimulierungsrate gesenkt wurde, indem sie 150 - 200 g/24^h-Urin als obere Grenze für den Zeitpunkt der HCG-Gabe festsetzten. Allerdings werden in Fällen, bei denen eine Überstimulierung auftritt, nicht zwangsläufig höhere Östrogenkonzentrationen im Urin gemessen. Aus einer erhöhten präovulatorischen Östrogenausscheidung kann zudem nicht immer geschlossen werden, daß eine Mehrlingsschwangerschaft eintritt (40,64). Durch ein solches Vorgehen wird schließlich auch impliziert, daß eine Ovulation und mögliche Schwangerschaft, die bei einer weiteren Stimulierung und wahrscheinlich höherer Östrogenausscheidung möglich wäre, verhindert wird.

Die beschriebene Problematik bei der Beurteilung der Gesamt-Östrogene im Urin als Überwachungsmethode bei Gonadotropin-behandlungen wirft die Frage auf, ob nicht aus einzelnen Östrogenfraktionen im Serum auf eine genauere Ovaraktivität während einer Stimulation mit Gonadotropinen geschlossen werden kann. Dem kommt entgegen, daß es durch die methodische Verbesserung der Bestimmung der Östrogene, die sich schon bei der Überwachung der Schwangerschaft bewährt hat (27,28,29,30), möglich geworden ist, einzelne Östrogenfraktionen ohne vorherige chromatographische Auftrennung direkt im Serum von nicht schwangeren Frauen zu bestimmen. Bei unseren Untersuchungen wurden nur die beiden biologisch

aktivsten Östrogene, Östron und Östradiol, gemessen. Außerdem wurden zur Beurteilung der Corpus-Luteum-Phase die Progesteronkonzentrationen bestimmt.

Die Einfachheit der hier beschriebenen Östron-, Östradiol- und Progesteronbestimmung erklärt die hohe Präzision der Methode und die niedrigen Variationskoeffizienten zwischen 3 und 9 % (Tabelle 2 a + b). Die Richtigkeit der Methode wurde durch Wiederfindung bestimmter Mengen von Östron, Östradiol und Progesteron, die männlichem Serum zugesetzt wurden, bestimmt. Dabei ergab sich für Östron bei Zusatz von 200 - 1000 pg ein Variationskoeffizient von 6 - 10 %, für Östradiol, bei Zusatz von 100 - 500 pg ein Variationskoeffizient zwischen 2 und 12 %, sowie für Progesteron bei Zusatz von 1 - 5 ng ein Variationskoeffizient zwischen 2 und 5 % (Tab. 1).

Diese Bestimmungen wurden zunächst im Serum von Probandinnen mit normalen Zyklen vorgenommen und danach als Überwachungsmethode bei Frauen mit anovulatorischen Zyklen, die eine Behandlung mit Gonadotropinen erhielten, eingesetzt.

Die von uns im Serum von Frauen mit normalen Zyklen gemessenen Werte für Östradiol stimmen sowohl mit den Konzentrationen überein, die von den Autoren angegeben werden, die dieselbe Methode verwendeten wie wir (18,65), als auch mit den Östradiolwerten von Untersuchern, die Östradiol nach vorheriger chromatographischer Auftrennung bestimmten (22,31).

Über Östronwerte, die direkt ohne vorherige chromatographische Auftrennung gemessen wurden, liegen bisher keine Ergebnisse vor. Mit unserer Methode haben wir für Östron weitaus

höhere Werte berechnet als die Untersucher, die Östron nach chromatographischer Auftrennung gemessen hatten (22, 31). Vergleichsuntersuchungen mit einem Anti-C-3-Konjugat-Antiserum⁺ ergaben Östronkonzentrationen, die um etwa 50 % niedriger lagen als die mit dem Anti-C-6-Antiserum bestimmten Werte. Möglicherweise dürften die C-6-Östron-Metabolite mit einer hohen Kreuzreaktivität diese Überbestimmung bedingen. Darüberhinaus ist die Östronbestimmung in dem erforderlichen Meßbereich sehr unempfindlich, da eine zu hohe unspezifische Bindung gegeben ist.

Bei der Progesteronbestimmung konnten ähnliche Werte gefunden werden wie sie von verschiedenen Autoren (3,18,22,31,65) für den normalen Zyklus veröffentlicht wurden.

Unter den mit HMG/HCG behandelten Frauen waren 4 mit insgesamt 5 Behandlungszyklen, deren Östron- und Östradiolkonzentrationen denen bei Frauen mit normalem Zyklus während der gesamten Behandlungszeit entsprachen. Zeichen für eine Überstimulierung waren nicht zu beobachten (Fall 1, a - e). In jedem Behandlungszyklus konnte eine Ovulation ausgelöst werden; es trat nur eine Schwangerschaft ein. Bei den Zyklen der zweiten Patientinnengruppe (3 Patientinnen mit 4 Zyklen) stiegen unter der Gonadotropintherapie die Östron- und Östradiolkonzentrationen weit über den Normalbereich hinaus an, ohne daß Zeichen einer ovariellen Überreaktion auftraten. (Fall 2, a - c) Hier kam es in 3 der 4 Zyklen zu einer Schwanger-

⁺Das Anti-C-3-Konjugat-Antiserum wurde uns freundlicherweise von Herrn Dr. Doerr zur Verfügung gestellt.

schaft.

Auch die 3. Patientinnengruppe (2 Patientinnen mit 3 Zyklen) zeigte deutlich erhöhte Östrogenkonzentrationen im Serum (Fall 3,a - c). Aber im Gegensatz zur vorherigen Gruppe waren diese starken Östrogenproduktionen mit Überstimulierungsreaktionen verbunden wie Bildung von Ovarialzysten, Aszites und Hydrothorax (Meigs-Syndrom, z.B. im Fall 3,c). Bei einer Patientin (3,a) mit Vierlingsschwangerschaft waren diese Zeichen besonders ausgeprägt.

Ein Vergleich der ersten mit der zweiten Gruppe zeigt, daß auch bei Östrogenkonzentrationen, die den Zykluswerten entsprechen, Ovulationen ausgelöst werden können, daß aber bei erhöhten Werten die Wahrscheinlichkeit für den Eintritt einer Schwangerschaft weitaus höher ist (15,25,45,66,70). Damit steigt aber die Rate der Überstimulierungen wie in der Gruppe 3. Aus diesem Grund ist es erforderlich, Kriterien zu finden, die eine Unterscheidung der zweiten Gruppe von der dritten erlauben. Denn daß der erreichte Östrogenuwert vor der HCG-Gabe kein brauchbarer Hinweis dafür ist, ob eine Überstimulierung zu befürchten ist oder nicht, können wir schon daran sehen, daß bei den höchsten Östradiolwerten (Fall 2,b: 1140 pg/ml; Fall 2,d: 1750 pg/ml) keine Überstimulierungen auftraten, daß dies aber schon bei wesentlich niedrigeren präovulatorischen Östradiolwerten (Fall 3,b: 820 pg/ml und Fall 3,c: 930 pg/ml) zu sehen war (24). Wir vermuten, daß ein steiler Anstieg der Östrogene während der HMG-Injektionen das Ergebnis einer exzessiven Stimulation ist und des-

halb bei der Durchführung der Therapie berücksichtigt werden muß. Auch Klopper (45) hält das präovulatorische Maximum der Östradiolkonzentration nicht für so wichtig wie die Geschwindigkeit, mit der es erreicht wird. Damit können wir die Ergebnisse von Wu (77) nicht bestätigen, der bei 8 Zyklen von 6 mit HMG/HCG behandelten Patientinnen durch die Festsetzung einer oberen Grenze der Östradiolkonzentration (600 pg/ml) keine Überstimulierungen beobachtete. Der Autor betont allerdings, daß diese damit nicht auszuschließen sind.

Neben der absoluten Höhe der Östron- und Östradiolkonzentrationen am Ende der HMG-Gabe kommt wahrscheinlich den Östrogenkonzentrationen bei Therapiebeginn eine Bedeutung zu. Denn einerseits wird gerade in dem Zyklus, in dem der höchste präovulatorische Wert des Östradiol gemessen wurde (in Fall 2,d: 1750 pg/ml) und in dem auch eine Schwangerschaft eintrat, die niedrigste Östradiolkonzentration bei Therapiebeginn überhaupt (40 pg/ml) gesehen, andererseits wird der höchste Wert bei Therapiebeginn (in Fall 3,b: 200 pg/ml) gerade in einem Zyklus, in dem Symptome einer Überstimulierung auftraten, gefunden. Auch Ellis (19) teilt mit, daß bei einem niedrigen Östrogenspiegel zu Beginn der Gonadotropintherapie die Häufigkeit von Überstimulierungen geringer ist als bei höheren prätherapeutischen Östrogenkonzentrationen.

Gemzell (25) und Hancock (33) trugen die Östrogenausscheidung im 24-Stunden-Urin während der Gonadotropinbehandlung semilogarithmisch auf und erhielten bei dem exponentiellen Anstieg eine Gerade. Diese Methode wurde von ihnen dazu benutzt, den

Tag, an dem eine bestimmte Östrogenkonzentration erreicht wird, zu bestimmen. Eine Abweichung von einem bestimmten Vertrauensbereich wird als Hinweis auf eine Überstimulierung gewertet. (25,33,52)

Wird diese Art der Darstellung für die Östradiolkonzentrationen im Serum verwendet, läßt sich kein eindeutiger exponentieller Anstieg der Östradiolmittelwerte nachweisen (Abb. 18). Auch bei semilogarithmischem Auftragen zeigen die Östradiolwerte bei den einzelnen Patientinnen ein so unterschiedliches Verhalten, daß keine Vorhersage über den weiteren Verlauf der Östradiolkonzentrationen im Einzelfall zu machen ist. (Abb. 19)

Um dennoch eine Vorhersage über mögliche Komplikationen machen zu können, haben wir versucht, die Östradiolwerte bei Therapiebeginn, die Maximumwerte unter der Stimulation sowie die Dauer der Latenzphase und der akuten Phase miteinander in Beziehung zu setzen. Unter der Voraussetzung, daß das Auftreten einer Überstimulierung der Steilheit des Östradiolanstiegs und der Östradiolkonzentration bei Therapiebeginn direkt proportional ist, kann ein Faktor für jeden einzelnen Zyklustag der akuten Phase gefunden werden, der sich folgendermaßen berechnen läßt:

$$F = \frac{\text{Min}_G \times \ddot{O}_T \times \text{Ph}_L}{\text{Min}_Z \times \text{Max}_Z \times \text{Ph}_a}$$

Min_G = Östradiolkonzentration bei Therapiebeginn (pg/ml)

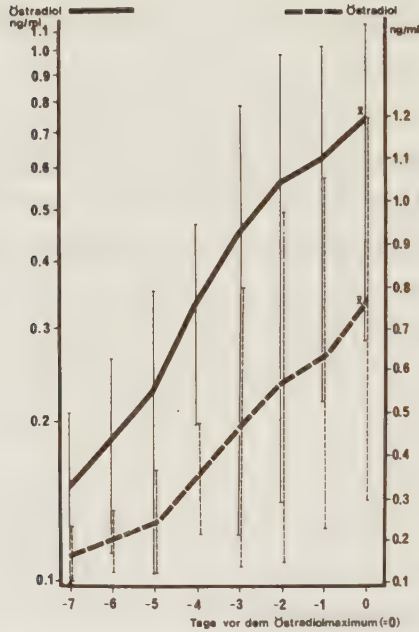


Abbildung 18:

Verlauf der Östradiolserumkonzentrationen in 11 Zyklen von Patientinnen, die mit HMG/HCG behandelt wurden ($\bar{x}$ = Mittelwert; vertikale Linien = $\pm$ einfache Standardabweichung). Die Östradiolmittelwerte sind einmal an der normalen Skala (gestrichelte Linie) und einmal an der logarithmischen Skala (durchgezogene Linie) gegen die Zeit aufgetragen.

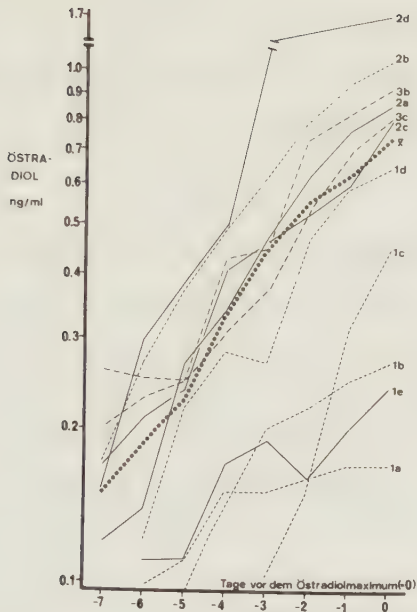


Abbildung 19:

Verlauf der Östradiolserumkonzentrationen in 11 Zyklen von Patientinnen, die mit HMG/HCG behandelt wurden, während der akuten Phase (logarithmische Skala für Östradiolkonzentrationen).

- $\bar{U}_T$ = Östradiolkonzentration am Tag der akuten Phase (pg/ml)
 Min_Z = kleinster Östradiolwert zu Beginn des normalen Zyklus (pg/ml)
 Max_Z = präovulatorisches Östradiolmaximum im normalen Zyklus
 Ph_L = Dauer der Latenzphase in Tagen
 Ph_a = Dauer der akuten Phase in Tagen

Bei allen Patientinnen mit einem Faktor zwischen 0 und 3 (7 Zyklen) zum Zeitpunkt der HCG-Gabe (siehe Tab. 4) konnte zwar eine Ovulation ausgelöst werden, aber bis auf eine Ausnahme (1,e) keine Schwangerschaft induziert werden. Alle Patientinnen, die zum Zeitpunkt der HCG-Gabe einen Faktor zwischen 3 und 6 aufwiesen, wurden in diesem Zyklus schwanger. Da in den beiden Fällen von Überstimulierungen am Tag der HCG-Gabe Faktoren erreicht wurden, die weit auseinanderlagen und sich zu widersprechen schienen (Fall 3,b: 8,8 und Fall 3,c: 1,6), haben wir zusätzlich den Verlauf der Faktoren in den Zyklen während der akuten Phase berechnet (Abb.20). In Zyklen, in denen keine Komplikationen auftraten, nahm der Faktor während der akuten Phase ab und hatte zum Zeitpunkt der HCG-Gabe einen Wert unter 6. Der Faktor bei der Überstimulierung im Fall 3,b war am Tag der HCG-Gabe im Vergleich zu den übrigen sehr hoch ($F = 8,8$); dies war auf den hohen Östradiolwert zu Beginn der Therapie zurückzuführen. Im Fall 3,c, in dem infolge der Gonadotropinbehandlung ebenfalls eine Überstimulierung auftrat, stieg der Faktor während der akuten Phase im Gegensatz zu allen anderen Fällen stetig an;

Nr. der Patientin	1a	1b	1c	1d	1e	2a	2b	2c	2d	3a	3b	3c
Latente Phase (Tage)	7	4	7	5	12	15	7	8	10	3	7	10
Akute Phase (Tage)	5	4	3	4	7	6	7	5	4	-	3	5
Östradiolwert bei Therapiebeginn (pg/ml)	90	110	110	120	40	70	120	170	40	160	200	60
Höchster Östradiolwert nach Stimulation (pg/ml)	170	240	450	650	270	860	1140	810	1750	>680	820	930
Faktor (F) am Tag der HCG-Gabe	0,7	0,4	2,3	2,2	0,6	3,5	2,2	5,1	4,7	-	8,8	1,6
<u>Behandlungsergebnisse:</u>												
Ovulation	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Schwangerschaft	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein	ja ⁽¹⁾	ja	ja ⁽²⁾	nein	nein
Überstimulierung	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	ja	ja

(1): Abort in der 14. Schwangerschaftswoche

(2): Vierlingsschwangerschaft mit Abort in der 22. Schwangerschaftswoche

Tabelle 4: Daten zur Errechnung des Faktors F für jeden Behandlungszyklus.

1
5
1

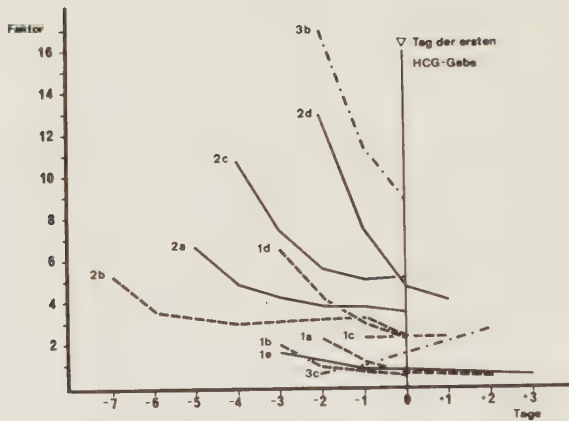


Abbildung 20: Verlauf des Faktors F in 11 Zyklen mit HMG/HCG behandelter Patientinnen während der akuten Phase.

dafür war die Steilheit des Östradiolanstiegs verantwortlich zu machen. Die Ergebnisse unserer Berechnungen anhand der beschriebenen Formel deuten darauf hin, daß

1. die Wahrscheinlichkeit des Eintritts einer Schwangerschaft am größten ist, wenn der Faktor während der akuten Phase abnimmt und zum Zeitpunkt der HCG-Gabe einen Wert zwischen 3 und 6 erreicht hat,
2. Faktorwerte unter 3 die Chance für den Eintritt einer Schwangerschaft verringern,
3. Faktorwerte über 6 am Tage der HCG-Gabe oder ein ansteigender Faktor im Laufe der akuten Phase ein möglicher Hinweis auf die Entwicklung eines Überstimulierungssyndroms sind.

Aus der Berechnung des Faktors F ergibt sich somit ein Anhaltspunkt für das Risiko einer Überstimulierung. Da jede Patientin auf die exogene Gonadotropinzufuhr anders reagiert und sogar dieselbe Patientin sich von Zyklus zu Zyklus verschieden verhält (58) (z.B. B.F., 1,b und 3,a; H.U., 2,c und 3,b + 3,c), muß bei jeder Patientin eine individuelle Dosierung gewählt werden. Eine obere Grenze vor Therapiebeginn festzulegen, die die Urin- bzw. die Serumöstrogenkonzentrationen bis zum Zeitpunkt der HCG-Gabe nicht überschreiten sollen, gilt nach unseren Untersuchungen nur mit Vorbehalt. Vielmehr sollte auch die Bewertung der Überwachungskriterien abhängig davon sein, wie die einzelne Patientin auf die HMG-Gabe reagiert, wobei wir besonders die Steilheit des präovulatorischen Anstiegs der Östrogene und die Östrogenkonzentration vor Therapiebeginn für wichtig halten. Ob der von

uns beschriebene Faktor bei der Überwachung von Gonadotropinbehandlungen eine Hilfe sein kann, bedarf noch einer Erprobung an einer größeren Anzahl von Patientinnen.

Die Östron- und Östradiolkonzentrationen in Zyklen von Patientinnen, die mit Gonadotropinen behandelt wurden, verhalten sich größtenteils parallel zueinander und unterscheiden sich in ihrer Wertigkeit für die Beurteilung der ovariellen Sekretion nicht voneinander. Aufgrund der einfacheren und zuverlässigeren quantitativen Bestimmung von Östradiol gegenüber Östron haben wir uns bei der Beurteilung der Serumöstrogene auf den Verlauf der Östradiolkonzentrationen gestützt. Die angegebenen Östronwerte können aus den oben angeführten Gründen nur als Östronäquivalente verstanden werden.

Als Kriterium, ob durch die Behandlung mit Gonadotropinen eine Ovulation ausgelöst werden konnte, haben wir den Verlauf der Basaltemperaturkurve und zum Teil die Progesteronkonzentration herangezogen. In allen 12 Fällen wurde eine 10 - 12 Tage bestehende Hyperthermie beobachtet. In 5 Fällen bestätigte sich die Annahme einer Ovulation durch den Eintritt einer Schwangerschaft. Die Progesteronkonzentrationen lagen in allen Fällen, in denen genügend Werte der Lutealphase vorlagen, über 5 ng/ml. Diese Konzentration wird im allgemeinen als ausreichender Beweis für das Vorhandensein eines Corpus Luteum gewertet (1,9,36,45,53,61,65,77). Der Anstieg der Progesteronkonzentration auf 4 ng/ml schon vor der HCG-Gabe, d.h. vor der Ovulation, im Fall 2,b ist uns derzeit nicht erklärbar.

Shaaban (65) und Klopfer (45) sind der Meinung, daß bei Progesteronkonzentrationen von über 30 ng/ml die Gefahr des Eintritts einer Mehrlingsschwangerschaft besteht. Bei einer unserer Patientinnen fanden wir einen solch hohen Wert (Fall 2,c: 33 ng/ml), jedoch trat bei ihr eine Einlingsschwangerschaft ein. Black (9) fand in seinen Untersuchungen, daß Patientinnen, bei denen Überstimulierungssymptome auftraten, einen größeren Anstieg der Progesteronkonzentration aufweisen als Patientinnen ohne Zeichen einer Überstimulierung. Vielmehr sei eine hohe Progesteronkonzentration die Folge einer hohen HCG-Dosis. Die Applikation von 15.000 IE HCG dürfte somit auch der Grund für den hohen Progesteronwert in unserem Fall sein.

Eine Verhinderung der verschiedenen Komplikationen, die durch Gonadotropinsubstitution induziert werden, sind wahrscheinlich erst dann ganz möglich, wenn die Pathogenese der Überstimulation geklärt ist.

Die entscheidende Rolle bei der Auslösung von Überstimulationen wird dem HCG zugeschrieben (6,13,15). Dabei ist die Frage noch nicht geklärt, ob für die ovariellen Überreaktionen eine unphysiologische Relation von FSH zu LH im HCG vorliegt oder ob eine andersartige Wirkung des luteinisierenden Faktors im HCG maßgebend ist (6,37). Untersuchungen haben gezeigt, daß auch bei einer excessiven präovulatorischen Östrogenproduktion durch das Weglassen der HCG-Injektion in den allermeisten Fällen Überstimulationen verhindert werden können (16,40). Man hat deshalb versucht, das

HCG durch menschliches LH zu ersetzen. Jedoch ist zum einen seine Anwendung durch die Schwierigkeit der Gewinnung - es muß aus menschlichen Hypophysen extrahiert werden - begrenzt, zum anderen sind die bisherigen Erfolge bei weitem schlechter als mit dem herkömmlichen HCG (6).

Neuerdings werden Versuche unternommen, das synthetisch gewonnene Dekapeptid LH-Releasing-Hormon zur Therapie von Amenorrhöen zu verwenden (2,12,39,41,43,44,54,56,62,63,76,78). Die Möglichkeiten zur erfolgreichen Behandlung sind jedoch bisher geringer als ursprünglich erwartet wurde. Bis heute konnte nicht das optimale therapeutische Vorgehen gefunden werden, um durch alleinige Verabreichung von LH-RH eine befriedigende Ovulationsrate erzielen zu können (2,41,42,43,54,56,78). Durch Zusatzbehandlung von LH-RH zu Clomiphen ist eine Ovulationsauslösung auch dann möglich, wenn mit Clomiphen allein kein Erfolg erzielt werden kann (12,43,54,76). Wird die Follikelreifung mit HMG stimuliert, so können durch Gabe von LH-RH anstelle von HCG unter der Voraussetzung einer funktionsfähigen Hypophyse Ovulationen induziert werden; die bisherigen Erfolge sind nicht besser als die mit HMG/HCG, jedoch sind bisher noch keine der gefürchteten Überstimulationen beobachtet worden (43,54,56). Vielleicht kann durch eine weitere Klärung der physiologischen Rolle von LH-RH bei der Gonadotropinausschüttung oder durch Verwendung von LH-RH-Analoga mit einer längeren Wirkungsdauer eine Alternative zur Behandlung der nicht hypophysär bedingten Amenorrhöe mit HMG/HCG geschaffen werden.

Inwieweit die Ultraschalldiagnostik bei Verfeinerung der Technik eine neue, möglicherweise "ideale" Überwachungsmethode darstellt, um die Gefahr von Polyovulationen und Überstimulierungen frühzeitig zu erkennen und zu verhindern helfen, muß zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch offen bleiben (32).

E. Zusammenfassung

1. Eine radioimmunologische Methode zur Bestimmung von Östron und Östradiol-17 β im Serum von nicht schwangeren Probandinnen ohne vorherige Auftrennung der Steroide wird beschrieben. Mit dieser Methode wurden bei 6 Frauen mit normalen Zyklen die Konzentrationen von Östron und Östradiol-17 β während des Zyklus gemessen. Darüberhinaus fand die Bestimmung von Östron und Östradiol-17 β Anwendung bei der Überwachung von Gonadotropinbehandlungen (7 Patientinnen mit insgesamt 12 anovulatorischen Zyklen). Zur Beurteilung der Corpus-Luteum-Phase wurde jeweils die Basaltemperatur gemessen und teilweise die Progesteronkonzentration im Serum nach einer radioimmunologischen Methode bestimmt.
2. Die Einfachheit der beschriebenen Östron- und Östradiol-17 β -Bestimmung erklärt die hohe Präzision der Methode und die niedrigen Variationskoeffizienten zwischen 3 und 9 %. Die Richtigkeit der Methode wurde durch die Wiederfindung bestimmter Mengen von Östron und Östradiol-17 β , die männlichem Serum zugesetzt wurden, bestimmt. Dabei ergaben sich Variationskoeffizienten zwischen 2 und 12 %.
3. Im normalen Zyklus steigt die Konzentration der Östron-äquivalente von 250 pg/ml während der Proliferationsphase an und erreicht einen Tag vor dem LH-Gipfel einen Wert von 460 pg/ml; bis zum dritten postovulatorischen Tag fällt sie wieder ab und bildet in der Corpus-Luteum-Phase noch einmal ein mäßiges Plateau. Die Werte für Östradiol steigen

von 120 pg/ml auf 330 pg/ml am Tag vor dem LH-Gipfel an. Nach einem etwa 50 %igem Abfall kommt es dann in der Mitte der Lutealphase noch einmal zu einer leichten Erhöhung der Werte, die sich prämenstruell wieder den Ausgangswerten nähern. Die Progesteronkonzentrationen liegen im normalen Zyklus bis einen Tag vor dem LH-Gipfel unter 1 ng/ml. Danach steigen sie bis auf 17,5 ng/ml am 5. postovulatorischen Tag an. Die Konzentrationen bleiben bis zum 8. Tag der Lutealphase weitgehend konstant und fallen danach wieder deutlich ab.

4. Das Verhalten der Östron- und Östradiolkonzentrationen im Serum bei den mit Gonadotropinen behandelten Patientinnen führte unter Berücksichtigung der jeweiligen klinischen Ergebnisse zu einer Einteilung in drei Gruppen:
- a) Patientinnen, die unter der HMG-Therapie den Zykluswerten entsprechende Östrogenkonzentrationen aufwiesen
 - b) Patientinnen, die unter der HMG-Therapie gegenüber den Zykluswerten deutlich erhöhte Östrogenkonzentrationen aufwiesen, ohne daß Zeichen einer Überstimulierung auftraten
 - c) Patientinnen, die unter der HMG-Therapie gegenüber den Zykluswerten deutlich erhöhte Östrogenkonzentrationen aufwiesen und bei denen ein Überstimulierungssyndrom bestand.

In jedem der 12 Behandlungszyklen konnte eine Ovulation ausgelöst werden, die entweder durch eine 10 - 12 Tage dauernde Hyperthermie in der Basaltemperaturkurve oder durch einen

Anstieg der Progesteronkonzentration auf mehr als 5 ng/ml nach der HCG-Gabe belegt wurde. In den 5 Behandlungszyklen der ersten Gruppe trat eine Schwangerschaft, in den 4 Zyklen der zweiten Gruppe traten drei Schwangerschaften und in den 3 Zyklen der dritten Gruppe trat eine Schwangerschaft (Vierlinge) ein. Insgesamt wurden von den 7 Patientinnen im Laufe der Gonadotropinbehandlungen 5 schwanger. Eine der Schwangerschaften war eine Mehrlingsschwangerschaft, zwei endeten als Abort. In drei der 12 Behandlungszyklen traten Zeichen einer Überstimulierung auf.

Ziel der Untersuchung war es, zu erkennen, in wie weit die Bestimmung von freiem Östron und Östradiol-17 β im Serum der mit HMG/HCG behandelten Patientinnen bessere Kriterien für die frühzeitige Erkennung von drohenden Überstimulierungen und Mehrlingsschwangerschaften bietet als die bisherigen Methoden. Durch die Festlegung einer oberen Grenze der Östradiolkonzentration für den Zeitpunkt der HCG-Gabe kann die Zahl der Überstimulierungen gesenkt werden, jedoch werden dadurch einerseits die Erfolgsaussichten der Gonadotropinbehandlung erheblich vermindert, andererseits können auch auf diese Weise Komplikationen nicht ganz ausgeschlossen werden. Weder für die Mittelwerte ($n = 12$) der Östradiolkonzentrationen noch für die Einzelwerte bei jeder Patientin während der akuten Phase läßt sich ein eindeutiger exponentieller Anstieg nachweisen, der eine Möglichkeit geboten hätte, nach der für die Östrogenausscheidung im Urin beschriebenen Methode die zu erwartende Östradiolkonzentration für die nächsten Tage zu bestimmen. Das Verhalten der

Östron- und Östradiolkonzentrationen unter der Gonadotropintherapie gibt allerdings Hinweise dafür, daß der Östradiol- bzw. Östronwert bei Therapiebeginn und die Geschwindigkeit, mit der die präovulatorischen Östradiol- bzw. Östronmaxima erreicht werden, Anhaltspunkte für das Risiko einer Überstimulierung darstellen. Diese Zusammenhänge werden durch eine Formel ausgedrückt, die erlaubt, für jeden einzelnen Zyklustag der akuten Phase einen Faktor F zu errechnen. Die Ergebnisse unserer Berechnungen anhand der Formel deuten darauf hin, daß

- a) die Wahrscheinlichkeit des Eintritts einer Schwangerschaft unter der Gonadotropinbehandlung am größten ist, wenn der Faktor während der akuten Phase abnimmt und zum Zeitpunkt der HCG-Gabe einen Wert zwischen 3 und 6 erreicht
- b) Faktorwerte unter 3 am Tage der HCG-Gabe die Chance für den Eintritt einer Schwangerschaft verringern
- c) Faktorwerte über 6 am Tag der HCG-Gabe oder ein ansteigender Faktor im Laufe der akuten Phase auf die Gefahr der Entwicklung eines Überstimulierungssyndroms hinweisen.

F. LITERATUR

- 1) ABRAHAM G.E., MAROULIS G.B. and MARSHALL J.R.:
Evaluation of ovulation and corpus luteum function
using measurments of plasma progesterone.
Obstet. Gynecol. 44 (1974) 522
- 2) AKANDE E.O., BONNAR J., CARR P.J., CORKER C.S.,
BUTTON A., MAC KINNON P.C. and ROBINSON D.:
Effekt of synthetic gonadotrophin-releasing
hormone in secondary amenorrhoe.
Lancet (1972 I) 112
- 3) BAIRD D.T.:
The endocrinology of ovarian steroid secretion
Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol., Excerpta
Medica (1974) 31
- 4) BESSER G.M., PARKE L., EDWARDS R.W., FORSYTH I.A.,
MAC NEILY A.S.:
Galactorrhea: Successful treatment with reduction
of plasma prolactin levels by Brom-ergcryptine.
Brit. med. J. 3 (1972) 669
- 5) BERTRAND P.V., COLEMAN J.R., CROOKE A.C., MACNAUGHTON M.C.
and MILLS I.H.:
Human ovarian response to gonadotrophins with diffe-
rent ratios of follicle-stimulating hormone:
luteinizing hormone assessed by different parameters.
J. Endocr. 53 (1972) 231
- 6) BETTENDORF G., BRECKWOLDT M., CZYGAN P.-J. und GROOT K.:
Versuche zur Verhinderung der Überstimulierung bei
der Behandlung mit Gonadotropinen.
Gynaecologia 163 (1967) 134
- 7) BETTENDORF G., BRECKWOLDT M. und LEHMANN F.:
Ovulationsauslösung mit Gonadotropinen.
Zbl. Gynäk. 94 (1972) 1687

- 8) BETTENDORF AND INSLER:
Clinical application of human gonadotropins.
Proceedings of a workshop conference Hamburg 1970
Georg Thieme Verlag Stuttgart
- 9) BLACK W.P., MARTIN B.T. and WHYTE W.G.:
Plasma progesterone concentrations as an index of
ovulation and corpus luteum function in normal and
gonadotrophin-stimulated menstrual cycles.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 79 (1972) 363
- 10) BOQUOI E. and HAMMERSTEIN J.:
Discrepancies between colpocytology and urinary
steroid hormone excretion in women treated with
clomiphene citrate or gonadotropins for anovula-
tory sterility.
Acta Cytologica 13 (1969) 332
- 11) BRECKWOLDT M.:
Die Behandlung der weiblichen Sterilität mit Gona-
dotropinen
Med. Klin. 67 (1972) 873
- 12) BRECKWOLDT M., CZYGAN P.-J., LEHMANN F. and BETTENDORF G.:
Synthetic LH-RH as a therapeutic agent.
Acta endocr. (Kbh.) 75 (1974) 209
- 13) BRECKWOLDT M.:
Probleme der Gonadotropinbehandlung bei weiblicher
Sterilität.
In "Fortschritte der Fertilitätsforschung III",
8. Tagung Berlin 13.-15. Juni 1975, Herausgeber
Kader R., Grosse Verlag Berlin 1976, 4
- 14) BROWN J.B., MACLEOD S.C., MACNAUGHTAN C., SMITH M.A.
and SMYTH B.:
A rapid method for estimating oestrogens in urine
using a semiautomatic extractor.
J. Endocr. 42 (1968,b) 5

- 15) BROWN J.B., EVANS J.H., ADEY F.D., TAFT H.P. and LANCE TOWNSEND:
Factors involved in the induction of fertile ovulation with human gonadotrophins.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 76 (1969) 289
- 16) CROOKE A.C., LIPEDE A.B. and HODGSON CH.:
The excretion of total oestrogens and 11-deoxy-17-oxogenic steroids in women treated with gonadotrophins.
J. Obstet. gynaec. Brit. Cwlth. 80 (1973) 745
- 17) DEL POZO E., VARGA L., WYSS H., TOLIS G., FRIESEN H., WENNER R., VETTER L., UETTWILER A.:
Clinical and hormonal response to bromocriptin (CB 154) in the galactorrhea syndromes.
J. clin. Endocr. 39 (1974) 18
- 18) DODSON K.S., COUTTS J.R.T. and MACNAUGHTON M.C.:
Plasma sex steroid and gonadotrophin patterns in human menstrual cycles.
Brit. J. Obstet. Gynaec., 82 (1975) 602
- 19) ELLIS J.D. and WILLIAMSON J.G.:
Factors influencing the pregnancy and complication rates with human menopausal gonadotrophin therapy
Brit. J. Obstet. Gynaec. 82 (1975) 52
- 20) ENGEL T., JEWELEWICZ R., DYRENFÜRTH I., SPEROFF L., VANDE WIELE R.L.:
Ovarian hyperstimulation syndrome.
Amer. J. Obstet. Gynec., 112 (1972) 1052
- 21) FLYNN A.M. and BERTRAND P.V.:
The value of a cervical score in the assessment of ovarian function.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 80 (1973) 152
- 22) FRÜLICH M., BRAND E.C. and VAN HALL E.V.:
Serum levels of unconjugated aetiocholanolone, androstenedione, testosterone, dehydroepiandrosterone, aldosterone, progesterone and oestrogens during the normal menstrual cycle.
Acta endocr. (Kbh.) 81 (1976) 548

- 23) GEMZELL C.A., DICZFALUSY E., and TILLINGER K.G.:
Clinical effect of pituitary follicle stimulating hormone (FSH).
J. clin. Endocr. 18 (1958) 1333
- 24) GEMZELL C. and ROOS P.:
Pregnancies following treatment with human gonadotropins.
Amer. J. Obstet. Gynec. 94 (1966) 490
- 25) GEMZELL C. and JOHANSSON E.D.B.:
Human gonadotrophins.
In Diczfalusy E. and Borell U. (Eds.), Control of Fertility. Proc. 15th Nobel Symposium, Södergarn, Lidingö, Sweden, May 27-29, 1970. New York: Wiley, 1971, 241
- 26) GEMZELL C.A.:
In discussion of Gemzell C.A. and Johansson E.D.B., Human gonadotrophins.
In Diczfalusy E. and Borell U. (Eds.), Control of Fertility. Proc. 15th Nobel Symposium, Södergarn, Lidingö, Sweden, May 27-29, 1970. New York: Wiley, 1971, 258
- 27) GOEBEL R.:
Konzentration von Östron, Östradiol-17 β und Östriol in mütterlichen und fetalen Kompartimenten in der Spätschwangerschaft - Analytische, Physiologische und Diagnostische Aspekte.
Habilitationsschrift, München 1975
- 28) GOEBEL R., E.KUSS:
Radioimmunologic determination of plasma estriol in pregnancy with anti-estriol-C6-conjugate-anti-serum.
Acta endocr. Suppl. 173 (1973) 109

29) GOEBEL R., E.KUSS:

A rapid determination of serum estriol in pregnancy by radioimmunoassay with anti-estriol-C6-conjugate-anti-serum.

Proceedings VII. World Congress Obstet. Gynaec. Moscow 1973, Excerpta Medica, Amsterdam, The Netherlands

30) GOEBEL R., E. KUSS:

Östrogene in der Schwangerschaft.

Geburtsh. u. Frauenheilk. 34 (1974) 329

31) GUERRERO R., ASO T., BRENNER P.F., CEKAN Z., LANDGREN B.-M.,
HAGENFELDT K. and DICZFALUSY E.:

Studies on the pattern of circulating steroids in the normal menstrual cycle.

Acta endocr. (Kbh.) 81 (1976) 133

32) HACKELÜER B.J., NITSCHKE S., DAUME E., STURM G.,
BUCHHOLZ R.:

Ultraschalldarstellung von Ovarveränderungen bei Gonadotropinstimulierung.

Geburtsh. u. Frauenheilk. 37 (1977) 185

33) HANCOCK K.W., STITCH S.R., OAKLEY R.E., SCOTT J.S.,
LEVELL M.J., ELLIS F.R.:

Ovulation stimulation, problems of prediction of response to gonadotrophins.

Lancet (1970) 482

34) HOFFMANN B., KYREIN H.J. and ENDER M.L.:

An efficient procedure for the determination of progesterone by radioimmunoassay applied to bovine peripheral plasma.

Hormone Res. 4 (1973) 302

35) INSLER V., MELMED H., EDEN E., SERR D. and LUNENFELD B.:

Comparison of various methods used in monitoring gonadotropic therapy. .

In: Proceedings of a Workshop Conference, Hamburg 1970. Edited by G. Bettendorf und V. Insler. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1970, 87

- 36) ISRAEL R., MISHELL D.R., STONE S.C., THORNEYCROFT I.H.
and MOYER D.L.:
Single luteal phase serum progesterone assay as
an indicator of ovulation.
Amer. J. Obstet. Gynec. 112 (1972) 1043
- 37) JACOBSON A. and MARSHALL J.R.:
Ovulatory response rate with human gonadotropins
of varying FSH/LH ratios.
Fertil. and sterility 20 (1969) 171
- 38) JASZMANN L., STERNTHAL V.:
Fortschritt in der Behandlung des Galaktorrhoe-
Amenorrhoe-Syndroms: Ovulationsauslösung und Hem-
mung der Milchsekretion mit 2-Br-Alpha-Ergokryptin.
Geburtsh. und Frauenheilk. 34 (1974) 59
- 39) JEWELEWICZ R., DYRENFURTH I., WARREN M., FERIN M.,
ANS R., KHALAF S. and VANDE WIELE R.:
Effect of single injections and continuous i.v.
infusions of synthetic gonadotropin releasing
hormone in normal women and patients with primary
and secondary amenorrhea.
Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol. (1974)
Supplement, 175, Excerpta medica
- 40) JEWELEWICZ R., DYRENFURTH I., WARREN M.P. and VANDE
WIELE R.L.:
Ovarian hyperstimulation syndrome-relationship
between preovulatory estrogen levels and ovarian
hyperstimulation in gonadotropin-treated patients.
Gonadotropin Therapy in Female Infertility: Pro-
ceedings of the Workshop-Conference, Worcester
Mass., May 12-13, 1972. Amsterdam: Excerpta Medica,
(1973) 235
- 41) KATZ M., and CARR P.J.:
Plasma oestradiol response to synthetic follicle
stimulating hormone/luteinizing hormone releasing
hormone in patients with secondary amenorrhoea.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 81 (1974) 791

- 42) KELLER P.J.:
Treatment of anovulation with synthetic luteinizing hormone-releasing hormone.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 116 (1973) 698
- 43) KELLER P.J., GERBER C., BALMELLI F., KOPP H.G. und FLOERSHEIM Y.:
Diagnostische und therapeutische Verwendung von synthetischem LH-Releasing-Hormon..
Schweiz. med. Wschr. 104 (1974) 1269
- 44) KELLER P.J.:
Amenorrhoe
Schweiz. med. Wschr. 106 (1976) 1154
- 45) KLOPPER A., AIMAN J. and BESSER M.:
Ovarian steroidgenesis resulting from treatment with menopausal gonadotropin
Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol. 1974, 4/1, 25. Excerpta Medica
- 46) KÜNZIG H.J., GEIGER W., SCHULZ K.D., LOSE K. H.:
Treatment of galactorrhea amenorrhea syndrome with 2-Br-Alpha-Ergokryptine (CB 154)
Arch. Gynäk. 218 (1975) 85
- 47) KUSS E., GOEBEL R.:
Determination of estrogens by radioimmunoassay with antibodies to estrogen-C6-conjugates; I. synthesis of estrone-, estradiol-17 β -, and estriol-6-albumin conjugates.
Steroids 19 (1972) 509
- 48) KUSS E., GOEBEL R.:
Determination of estrogens by radioimmunoassay with antibodies to estrogen-C6-conjugates; II. synthesis of estradiol-17 α -6-albumin conjugate.
Steroids 19 (1972) 737

- 49) KUSS E., GOEBEL R., ENDERLE H.:
Influence of oxo-, and/or hydroxy-groups at
C-16/C-17 of estrogens on affinity to anti-estrone-,
anti-estradiol-17 α - and anti-estradiol-17 β -antisera.
Hoppe-Seyler's. Z. Physiol. Chem. 354 (1973) 347
- 50) LLOYD S.J., JOSIMOVICH J.B., ARCHER D.F.:
Amenorrhea and galactorrhea: Results of therapy
with 2-Brom-Alpha-Ergocryptine (CB 154).
Amer. J. Obstet. Gynec. 122 (1975) 85
- 51) MARSHALL J.R. and WIDER J.A.:
Results of human menopausal gonadotropins (HMG)
therapy for anovulatory infertility using a non-
variable treatment schedule: comparison with pre-
vious reports.
Fertil. and Steril. 22 (1971) 19
- 52) MARSHALL J.R.:
Human menopausal gonadotropins.
In: Progress in Infertility 2. Edition, 1975 Nr.23,
edited by Behrman S.J. and Kistner R.W., Little,
Brown and Company, Boston, 495
- 53) NADJI P., REYNIK J.V., SEDLIS A., SZAROWSKI D.H. and
BARTOSIK D.:
Endometrial dating correlated with progesterone
levels.
Obstet. Gynecol. 45 (1975) 193
- 54) NAKANO R., KATAYAMA K., MIZUNO T. and TOJO S.:
Induction of ovulation with synthetic luteinizing
hormone-releasing hormone.
Fertil. and Steril. 25 (1974) 471
- 55) NAUJOKS H., TAUBERT H.-D. and JÜRGENSEN O.:
Vaginal cytology during HMG medication, prelimi-
nary report.
In: Proceedings of a Workshop Conference, Hamburg
1970. Edited by G.Bettendorf und V.Insler. Stutt-
gart, Georg Thieme Verlag 1970, 68

- 56) NILLIUS S.J., GEMZELL C., JOHANSSON E.D.B. and WIDE L.:
Monitoring treatment with human gonadotrophins or
the synthetic decapeptide LH-releasing hormone.
In: Recent Progress in Reproductive Endocrinology,
Edited by P.G. Crosignani and V.H.T. James, Aca-
demic Press, London and New York 1974, 753
- 57) N. N.:
Stimulation the ovaries.
Lancet 5 (1976) 1223
- 58) RABAU E., DAVID A., SERR D.M., MASHIACH S., LUNENFELD B.:
Human menopausal gonadotropins for anovulation
and sterility, results of 7 years of treatment.
Amer. J. Obstet. Gynec. 98 (1967) 92
- 59) RJOSK H.K., VON WERDER K., STADLBAUER E.:
Suppression of prolactin in menstrual disorders.
Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 193 (1975) 28
- 60) RJOSK H.K., VON WERDER K., FAHLBUSCH R.:
Hyperptolaktinämische Amenorrhoe.
Geburtsh. und Frauenheilk. 36 (1976) 575
- 61) ROSENFELD D.L., GARCIA C.-R.:
A comparison of endometrial histology with simul-
taneous plasma progesterone determinations in in-
fertile women.
Fertil. and Steril. 27 (1976) 1256
- 62) SCHALLY A.V., KASTIN A.J. and ARIMURA A.:
Hypothalamic follicle-stimulating hormone (FSH)
and luteinizing hormone (LH)-regulating hormone:
structure, physiology and clinical studies.
Fertil. and Steril. 22 (1971) 703
- 63) SCHINDLER A.E., KELLER E., JAGER-WHITEGIVER E.R.,
GÖSER R. und FRIEDRICH E.:
Vergleich von diagnostischen Kriterien und Ergeb-
nissen der medikamentösen Ovulationsauslösung bei
Amenorrhoe.
Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 193 (1975) 113

64) SCHMIDT-ELMENDORFF H.:

Control of gonadotropin therapy in anovulatory women.

In: Proceedings of a Workshop Conference, Hamburg 1970. Edited by G. Bettendorf und V. Insler. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1970, 74

65) SHAABAN M.M. and KLOPPER A.:

Plasma oestradiol and progesterone concentration in the normal menstrual cycle.

J. Obstet. Gynaec. Brit. Cuth. 80 (1973) 776

66) SPANDONI L.R., KITCHIN J.D., III, SCHINDLER A.E.,
RATANASOPA V. and HERRMANN W.L.:

Evaluation of ovarian response to HMG stimulation
J. Clin. Endocr. 27 (1967) 1738

67) SPADONI L.R., COX D.W., SMITH D.C.:

Use of human menopausal gonadotropin for the induction of ovulation.

Amer. J. Obstet. Gynec. 120 (1974) 988

68) TAUBERT H.D.:

Die medikamentöse Auslösung der Ovulation mit Clomiphen.

Gynäkologe 1 (1969) 139

69) TAUBERT H.D. und JÜRGENSEN O.:

Die Behandlung der anovulatorischen Sterilität.

Deutsches Ärzteblatt (1976) 337

70) TAYMOR M.L., KARAM K.S. and BERGER M.J.:

Estrogen monitoring and the prevention of ovarian overstimulation during gonadotropin therapy.

Gonadotropin Therapy in Female Infertility:

Proceedings of the Workshop-Conference, Worcester Mass., May 12-13, 1972. Amsterdam: Excerpta Medica (1973) 217

71) THOMPSON CH.R. and HANSEN L.M.:

Pergonal (Menotropins): A summary of clinical experience in the induction of ovulation and pregnancy.

Fertil. and Steril. 21 (1970) 844

- 72) THORNER M.O., MCNEILLY A.S., HAGAN C., BESSER G.M.:
Long-term treatment of galactorrhea and hypogonadism with bromocriptine.
Brit. med. J. 2 (1974) 419
- 73) TREDWAY D.R., GOEBELSMANN U., THORNEYCROFT I.H.,
SRIBYATTA B. and MISHELL JR. D.R.:
Comparison of serum and urinary estrogen assays as aids in monitoring HMG therapy.
Gonadotropin Therapy in Female Infertility: Proceedings of the Workshop-Conference, Worcester Mass., May 12-13, 1972. Amsterdam: Excerpta Medica (1973) 209
- 74) TYSON J.E., KHOJANDI M., HUTH A.E., SMITH B., Thomas P.:
Inhibition of cyclic gonadotropin secretion by endogenous human prolactin.
Amer. J. Obstet. Gynec. 121 (1975) 375
- 75) VARGA L., WENNER R., DEL POZO E.:
Treatment of galactorrhea-amenorrhea syndrome with Br-ergocryptine (CB 154): Restoration of ovulatory function and fertility.
Amer. J. Obstet. Gynec. 117 (1973) 75
- 76) WENTZ A.C., JONES G.S. and SAPP K.C.:
Effect of clomiphene citrate on gonadotropin responses to LRH administration in secondary amenorrhea and oligomenorrhea.
Obstet. and Gynecol. 47 (1976) 677
- 77) WU C.-H.:
Plasma estrogen monitoring of ovulation induction.
Obstet. Gynecol. 46 (1975) 294
- 78) ZARATE A., CANALES E.S., SCHALLY A.V., AYALA-VALDES L. and KASTIN A.J.:
Successful induction of ovulation with synthetic luteinizing hormone-releasing hormone in anovulatory infertility.
Fertil. and Steril. 23 (1972) 672

Ich bedanke mich bei Allen, die mir bei der Erstellung der Arbeit geholfen haben. Mein Dank gilt insbesondere Herrn Professor Dr. J. Zander, an dessen Klinik ich meine Untersuchungen durchführen konnte,

Herrn Privat-Dozent Dr. R. Göbel für die stete Unterstützung und freundliche Beratung in allen Fragen,

Herrn Professor Dr. E. Kuss, der mir die Möglichkeit gab, in seinem Labor den experimentellen Teil durchzuführen und Frau H. Jennen, an die ich mich mit allen labortechnischen Fragen wenden durfte.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Frau Gabi danken, die mir durch die sorgfältige Erledigung aller anfallenden Schreibarbeiten bei der Erstellung der Arbeit eine große Hilfe war.

L E B E N S L A U F

Am 16. Juni 1951 wurde ich, Michael Heinrich, als zweites Kind des Metzgermeisters Michael Heinrich und seiner Ehefrau Maria Magdalena, geb. Sauer, in Aindling, Landkreis Aichach-Friedberg, geboren.

Von 1957 - 1960 besuchte ich die Volksschule in Aindling, trat dann in das Humanistische Gymnasium bei St. Stephan in Augsburg über und legte dort 1970 die Reifeprüfung mit Erfolg ab.

Anschließend leistete ich vom Juli 1970 bis Dezember 71 meinen Grundwehrdienst bei der Bundeswehr ab.

Im Sommersemester 1972 begann ich an der L.M.-Universität in München mit dem Medizinstudium, legte im Okt. 74 das Physikum ab und bestand am 8. Okt. 78 in München die ärztliche Prüfung.

Mit Wirkung vom 15. November 1978 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

Aindling 1979

Michael HEINRICH
Hauptstraße 20 1/2
8901 Aindling

